

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos mínimamente ablativo

COORDINADORES: J. SIERRA. *Barcelona*  
J.L. DÍEZ. *Madrid*

### Resumen del simposio

La administración de acondicionamiento de intensidad reducida permite realizar un trasplante hematopoyético cuando existe contraindicación para el tratamiento en dosis alta. Gracias a este método, en el último decenio el límite superior de edad para trasplante alogénico ha aumentado de los 50 a los 70 años. Además, pacientes jóvenes con comorbilidad que impediría un procedimiento convencional pueden tratarse con esta nueva modalidad de alotrasplante, que se ha generalizado y constituye actualmente más del 40% de los alotrasplantes. Uno de los motivos para el aumento del número de alo-TIR es la evidencia de que el efecto inmunológico del injerto contra el tumor es el componente esencial para la erradicación de una neoplasia con alotrasplante. Lamentablemente, este efecto beneficioso no se ha conseguido separar de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), causa frecuente de morbilidad y mortalidad.

En el presente simposio se revisa el estado actual de esta modalidad terapéutica cada vez más popular. Se presenta la experiencia de los principales grupos españoles con este tratamiento; así, el grupo cooperativo de Madrid muestra sus resultados en linfomas no-hodgkinianos, mientras que Valcárcel *et al.* analizan los datos de otros hospitales españoles en leucemia mieloide aguda y destacan la importancia de la EICH para evitar las recaídas. Pérez-Simon *et al.* presentan la experiencia en nuestro medio con alo-TIR de donante no emparentado y reflejan que es posible obtener una supervivencia prolongada en una fracción significativa de pacientes. Finalmente, el Consorcio de Seattle actualiza sus datos con fludarabina e irradiación corporal total en dosis bajas y llama la atención sobre el mayor efecto antileucémico del injerto no familiar respecto al de hermano HLA-idéntico.

En resumen, la información de este simposio refleja el estado actual de esta modalidad de trasplante y aporta perspectivas sobre la investigación futura en este campo.

## RESULTADOS DEL ALOTRASPLANTE CON ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO (PROTOCOLO MADRID) EN LINFOMAS NO HODGKINIANOS

J. GAYOSO<sup>1</sup>, P. BALSALOBRE<sup>1</sup>, J.F. TOMÁS<sup>2</sup>,  
J. DE LA SERNA<sup>3</sup>, D. SERRANO<sup>1</sup>, R. CARRIÓN<sup>1</sup>,  
I. BUÑO<sup>1</sup>, A. GÓMEZ-PINEDA<sup>1</sup>, J.L. DíEZ-MARTÍN<sup>1</sup>  
*Servicios de Hematología y Unidades de Trasplante de:*  
<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid. <sup>2</sup>MD Anderson-Madrid. <sup>3</sup>Hospital  
Universitario 12 de Octubre. Madrid

nuevos esquemas de acondicionamiento menos tóxicos que permitieran hacer extensivo a pacientes de mayor edad o con comorbilidades asociadas el efecto inmunoterápico del trasplante alogénico para explotar así el EICT<sup>6-11</sup>. Siguiendo las experiencias de los grupos del MD Anderson<sup>8,9</sup> y de Hadassah<sup>10,11</sup>, iniciamos en varios centros de trasplante de Madrid un estudio prospectivo para evaluar la toxicidad y eficacia de un esquema de acondicionamiento no mieloablativo basado en la combinación de análogos de purinas y melfalán en el tratamiento de pacientes no elegibles para realizar un trasplante alogénico convencional por su edad o estado general, en lo que denominamos entonces Protocolo Madrid.

### Introducción

El empleo del trasplante alogénico en el tratamiento de las neoplasias hematológicas ha estado, durante mucho tiempo, restringido a los pacientes más jóvenes con mejor estado general debido a las toxicidades del procedimiento<sup>1</sup>. Por este motivo, un grupo importante de pacientes que disponían de un donante idéntico no recibían el trasplante por el alto riesgo del mismo. Además de la toxicidad, el éxito del trasplante requiere salvar dos barreras inmunológicas: la reacción de las células inmunocompetentes del donante contra los tejidos del receptor manifestada como enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la reacción de las células inmunocompetentes del receptor contra el injerto manifestada como rechazo inmunológico del mismo. La prevención del rechazo y la recidiva de la enfermedad se han basado tradicionalmente en el empleo de regímenes de quimioradioterapia de acondicionamiento en altas dosis previos a la infusión del injerto para eliminar la respuesta inmune del receptor y erradicar las células tumorales residuales<sup>1</sup>.

Desde hace años<sup>2-5</sup>, conocemos que la erradicación de la neoplasia de base no depende exclusivamente de la intensidad del tratamiento de acondicionamiento, sino que precisa de la reacción inmune de las células T del donante frente a la enfermedad en lo que denominamos como efecto del injerto frente al tumor (EICT)<sup>4,5</sup>. En primer lugar, muchas neoplasias hematológicas son incurables incluso con los esquemas de acondicionamiento más intensivos. Además, de forma prácticamente invariable en las neoplasias hematológicas, el desarrollo de EICH se ha acompañado de menor proporción de recidivas, mediado por el EICT asociado a la EICH<sup>4,5</sup>. Los estudios sobre el trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablativo han producido las evidencias necesarias para ello<sup>2-5</sup>. Basándose en estas observaciones, múltiples grupos de investigadores empezaron a trabajar en la búsqueda de

### Pacientes y métodos

**Criterios de inclusión.** Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: edad menor de 70 años, padecer neoplasias hematológicas avanzadas susceptibles de ser curadas mediante alotrasplante, disponer de donante hermano con identidad HLA apropiada y no ser elegibles para recibir un trasplante alogénico convencional por edad superior a 55 años, padecer comorbilidades asociadas o ser pacientes previamente muy tratados. Todos los pacientes y donantes participantes en este estudio firmaron consentimiento informado previo a su inclusión en el mismo.

**Esquema de acondicionamiento.** El esquema de acondicionamiento empleado consistió en fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (días -7 a -3) y melfalán 80 mg/m<sup>2</sup> en 1 dosis (día -2). Los pacientes recibieron progenitores de sangre periférica no manipulados, obtenidos por aféresis tras movilización del donante con G-CSF 10 µg/kg/día s.c. durante 4 días, a partir de un hermano HLA idéntico (Tabla 2).

**Prevención de la EICH.** La profilaxis de la EICH consistió en ciclosporina 1,5 mg/kg/12 h i.v. iniciada desde el día -7, que se transfería a vía oral 3 mg/kg/12 h antes del alta, manteniendo niveles terapéuticos hasta el día +50, momento en que se iniciaba la retirada de la misma un 10% semanal si el paciente no había presentado datos clínicos de EICH o antes en los pacientes con enfermedad persistente o progresiva y en aquellos con quimerismo mixto que experimentaban aumento de la proporción de células del receptor. Además los pacientes recibieron metotrexato i.v. 15 mg/m<sup>2</sup> el día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> los días +3 y +6 con rescate de folínico.

**Tratamiento de soporte.** Todos los pacientes recibieron el tratamiento hospitalizados en habitaciones individuales con aire filtrado. Se les administró tratamiento profiláctico frente a *Pneumocystis carinii* con tri-

Tabla 1. Características de los pacientes

Número de pacientes	18
Sexo (mujer/varón)	8/10
Edad	52 años (31-61)
Histología:	
· linfoma folicular	8
· linfoma del manto	4
· linfoma T periférico	4
· linfoma B difuso	2
Número de líneas previas de tratamiento	3 (1-5)
TPH autólogo	4/18 (22,2%)
ECOG al trasplante	
· 0	9 (50%)
· 1	8 (44,4%)
· 2	1 (5,6%)
IPI/FLIPI al diagnóstico	
· 1	6 (33,3%)
· 2	8 (44,4%)
· 3	3 (16,7%)
· 4	1 (5,6%)
Estado de la enfermedad al trasplante	
· remisión completa	10 (55,6%)
· respuesta quimiosensible	4 (22,2%)
· refractaria	4 (22,2%)
Donante mujer-paciente varón	3/18 (16,7%)
Causas de inclusión	
· edad > 55 años	6 (33,3%)
· tratamiento previo > 2 líneas	10 (55,6%)
· TPH autólogo	4 (22,2%)
· comorbilidades	4 (22,2%)

IPI: índice pronóstico internacional; FLIPI: índice pronóstico internacional para linfomas foliculares; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

metoprim/sulfametoxazol del día -6 a -2 y tan pronto como la cifra de neutrófilos postrasplante alcanzó  $0,75 \times 10^9/L$ , 2 días por semana hasta completar 6 meses postrasplante. También recibieron profilaxis frente a virus herpes con aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup>/12 h i.v. desde el día -7 hasta el día +30 y con fluconazol 200 mg/12 h v.o. como profilaxis antifúngica. Se inició tratamiento antibiótico empírico en todos los pacientes si presentaban fiebre superior a 38 °C o signos de infección. La reactivación de citomegalovirus (CMV) fue monitorizada mediante antigenemia pp65 realizada 2 veces por semana hasta el día +120 o más allá en caso de precisar tratamiento inmunosupresor por desarrollar EICH. Todos los pacientes recibieron hemoterapia irradiada.

**Análisis del quimerismo.** El quimerismo hematopoyético donante-receptor fue evaluado por FISH en las parejas de donante-receptor con disparidad de sexo y por detección de polimorfismos de mini y microsátelites (VNTR/STR) por PCR, técnicas que permiten una sensibilidad del 1% para la detección de células residuales del paciente<sup>12,13</sup>.

**Objetivos del estudio.** Los objetivos principales del estudio se centraron en evaluar el potencial del prendimiento y la eficacia antitumoral del esquema de acondicionamiento, evaluada como supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluían la evaluación de la toxicidad según la escala de la OMS, mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), cinética del quimerismo y evaluación de la EICH aguda y crónica.

En este simposio se analizan los resultados de los pacientes diagnosticados de linfomas incluidos en dicho estudio en los centros participantes desde su inicio hasta enero 2007.

## Resultados

Entre mayo de 2000 y enero 2007 se incluyeron 18 pacientes diagnosticados de linfoma, ninguno de los cuales era candidato apropiado para realizar un acondicionamiento mieloablativo por tener edad mayor de 55 años en 6 casos (33,3%), por padecer comorbilidades asociadas en 4 casos (22,2%) o por ser pacientes previamente muy tratados en 10 casos (55,6%), o combinaciones de las anteriores. En la Tabla 1 se recogen las características de los pacientes.

La mediana de edad de la serie es de 52 años (rango: 31-61 años) y 10 de los 18 casos eran varones. En 8 pacientes el diagnóstico histológico era linfoma folicular; en 4, linfoma del manto; en 4, linfomas T periféricos; y en 2, linfoma B difuso de células grandes. Todos los casos eran estadios avanzados de la enfermedad con IPI/FLIPI al diagnóstico de 1 en el 33,3%, 2 en el 44,4%, 3 en el 16,7% y 4 en el 5,6%, habían precisado una mediana de 3 líneas de tratamiento (1-5), incluyendo 4 casos a los que se había realizado previamente un auto-trasplante (22,2%). En 10 casos (55,6%) la enfermedad se encontraba en remisión completa (RC) tras la última línea de tratamiento, mientras en otros 8 persistía enfermedad (44,4%): 4 con enfermedad quimiosensible (22,2%) y otros 4 con enfermedad refractaria (22,2%) a la última línea de tratamiento. Todos los pacientes recibieron el esquema de acondicionamiento previsto con fludarabina (125 mg/m<sup>2</sup>) y melfalán (80 mg/m<sup>2</sup>), y realizaron profilaxis de la EICH con ciclosporina y pauta corta de metotrexato en días +1, +3 y +6. Se infundieron una mediana de  $5,02 \times 10^6$  células CD34+/kg (3,7-10,8) y  $2,00 \times 10^8$  linfocitos CD3+/kg (0,4-4,4) obtenidos por aféresis a partir de donante hermano HLA idéntico en todos los casos. Todos los pacientes alcanzaron cifras de neutrófilos inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  que recuperaron a partir del día +14 (extremos: 10-20), y cifras de plaquetas por debajo

de  $20 \times 10^9/L$  que recuperaron desde el día +12 (extremos: 9-33), excepto uno, que falleció precozmente en el día +12 sin datos de prendimiento mieloide ni plaquetario, y otro *exitus* precoz sin prendimiento plaquetario. No hubo ningún caso de fracaso primario del injerto.

### Evaluación de la toxicidad

Las toxicidades inmediatas (en los primeros 100 días) más frecuentes del procedimiento fueron la neutropenia febril (6 casos), incluida una sepsis asociada a catéter, mucositis grado 3-4 (2 casos), toxicidad hepática grado 3-4 (2 casos) además de 1 episodio de EVOH resuelto con defibrótido, 1 episodio de cistitis hemorrágica y 1 episodio de broncoespasmo severo y *flutter* auricular (Tabla 2). Fallecieron precozmente, en relación con toxicidad atribuible al procedimiento antes del día +100, 2 pacientes (MRT 2/18, 11,1%): una paciente que padecía disfunción cardíaca con FEVI pretrasplante del 40% falleció tras un episodio de insuficiencia cardíaca refractaria con fallo hepático, de probable origen isquémico sin criterios de enfermedad venooclusiva (EVOH), y otra tras episodio de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y hemorragia cerebral y pulmonar. Otros 2 pacientes fallecieron tardíamente el día +354 y +605, en el contexto de exacerbaciones de la EICH crónica y tratamiento esteroideo por sepsis por *Escherichia coli* y neumonía bilateral, respectivamente.

Las infecciones víricas han sido la complicación infecciosa más frecuente en nuestra serie (13/18 casos, 72,2%). Entre ellas destacaron las reactivaciones de citomegalovirus (CMV), presentes en 8/18 pacientes (44,4%) que fueron múltiples (más de 3 episodios) en 3 pacientes (16,7%), aunque en ningún caso llegaron a producir enfermedad por CMV realizando tratamiento antiviral anticipado. Se produjeron otras reactivaciones o infecciones víricas: 3 herpes zóster, 1 parvovirus y 1 episodio de neumonía intersticial atribuible a virus respiratorio sincitial (VRS). Además se produjeron infecciones bacterianas en 7 casos (4 bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* y *Enterococcus sp.*, respectivamente, 1 meningitis por *Streptococcus viridans*, 1 neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y 1 infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae*), y 3 episodios de antigenemia de *Aspergillus positiva* (16,7%), resueltos tras tratamiento con voriconazol.

### Cinética del quimerismo y la EICH

Los pacientes alcanzaron quimerismo completo en sangre periférica en el día +30 en 5 de 13 casos analiza-

Tabla 2. Características del trasplante y toxicidad

Acondicionamiento:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días (días -7 a -3)</li> <li>Melfalán 80 mg/m<sup>2</sup> en 1 dosis (día -2)</li> </ul>	
Profilaxis de la EICH:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciclosporina 3 mg/kg/día i.v. desde día -1, vía oral 3 mg/kg/12 h antes del alta</li> <li>Metotrexato i.v. 15 mg/m<sup>2</sup> día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> días +3 y +6</li> </ul>	
CD34+ $\times 10^6/kg$ infundidas	5,02 (3,7-10,8)
CD3+ $\times 10^8/kg$ infundidas	2,00 (0,4-4,4)
Día neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/L$	+14 (10-20)
Día plaquetas $> 20 \times 10^9/L$	+12 (9-33)
Toxicidades grado 3-4 (escala OMS):	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril</li> <li>Mucositis</li> <li>Toxicidad hepática</li> <li>EVOH resuelto con defibrótido</li> <li>Cistitis hemorrágica</li> <li>Broncoespasmo severo y <i>flutter</i> auricular</li> </ul>	
	6 casos (33,3%)
	2 casos (11,1%)
	2 casos (11,1%)
	1 caso
	1 caso
	1 caso
Infecciones bacterianas:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bacteriemias</li> <li>Meningitis por <i>Strept. viridans</i></li> <li>Neumonía por <i>Pseud. aeruginosa</i></li> <li>Infección urinaria por <i>K. pneumoniae</i></li> </ul>	
	7 casos (38,9%)
	4 casos (por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> y <i>Enterococcus sp.</i> , respectivamente)
	1 caso
	1 caso
	1 caso
Infecciones víricas:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactivación de CMV</li> <li>Enfermedad por CMV</li> <li>Otras infecciones víricas</li> </ul>	
	13 casos (72,2%)
	8/18 (44,4%)
	0/18 (0%)
	3 herpes zóster, 1 parvovirus y 1 neumonía intersticial atribuible a virus respiratorio sincitial
Infecciones fúngicas: antigenemia de <i>Aspergillus</i> positiva	
	3 casos (16,67%)

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; CMV: citomegalovirus; EVOH: enfermedad venooclusiva hepática.

dos (38,5%) y en 13 de 14 en el día +90 (92,9%). Sólo 1 paciente mantuvo quimerismo mixto en la reevaluación +180 días a pesar de haber retirado la inmunosupresión, convirtiendo progresivamente a quimerismo completo en la reevaluación de +1 año, donde los 10 enfermos evaluados presentaban quimerismo completo en sangre periférica.

En 3 casos (16,7%) existía disparidad de sexo donante-receptor con donante mujer y paciente varón. Presentaron EICH aguda grados II-IV 6 de 16 pacientes en riesgo (37,5%) con 4 de ellos (25%) de grados III-IV. Presentaron EICH crónica 10 de 15 expuestos (66,7%), que fue limitada en 4 casos (26,7%) y extensa en 6 (40%). La EICH crónica extensa contribuyó al fallecimiento de 2 pacientes de forma tardía, en el día +354 y +605, como factor predisponente para una sepsis por *Escherichia coli* y una neumonía bilateral, respectivamente.

Tabla 3. Cinética del quimerismo y EICH	
Quimerismo completo día +30	5 de 13 casos (38,5%)
Quimerismo completo día +90	13 de 14 casos (92,9%)
Quimerismo completo día +180	9 de 10 casos (90%)
Quimerismo completo +1 año	10 de 10 casos (100%)
EICH aguda grados II-IV	6 de 16 pacientes en riesgo (37,5%)
EICH aguda grados III-IV	4 de 16 pacientes en riesgo (25%)
EICH crónica	10 de 15 expuestos (66,7%): limitada en 4 (26,7%), extensa en 6 (40%)

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped.

Tabla 4. Análisis de la supervivencia y seguimiento
Seguimiento (mediana): 55 meses
Evaluación final del seguimiento:
· Fallecidos: 6 pacientes (33,3%) (2 toxicidad, 2 progresión y 2 infección/EICH)
· Recaídas: 3 pacientes (16,7%) (2 ILD y 1 allogénico convencional)
· Vivos y remisión completa: 12 pacientes (66,7%)
Supervivencia global (SG) a 5 años: 66,7%
Supervivencia libre de eventos (SLE) a 5 años: 61,1%
<b>Factores relacionados con la SLE/SG:</b>
· Edad < 55 años (p = N.S.)
· Histología linfoma manto y folicular vs. difusos y T periféricos (p < 0,01)
· Líneas de tratamiento < 3 líneas vs. > 2 líneas (p < 0,06)
· TPH autólogo (p = N.S.)
· Estado de la enfermedad al trasplante RC/RP vs. REF (p < 0,01)
· QC precoz vs. QC tardío (p = N.S.)
· EICH agudos/crónicos (no evaluable)

N.S.: no significativo; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; ILD: infusión de linfocitos del donante; QC: quimerismo completo; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; REF: refractario.

### Respuesta antitumoral

La situación de los pacientes al trasplante era RC en 10 casos (55,6%) tras 1 o varias líneas de quimioterapia (3 RC tras 1 línea, 4 tras 2 líneas y 3 tras 3 o más líneas de tratamiento); en 4 casos, remisión parcial quimiosensible (RP); y en 4 casos, refractariedad tras la última línea de tratamiento (REF) (Tabla 1). De los 10 casos en RC sólo una paciente con linfoma T periférico (10%) recayó a los 95 días del trasplante y fue rescatada con un trasplante allogénico convencional, permaneciendo actualmente viva y en remisión 2 años después. Los 4 casos en RP alcanzaron quimerismo completo desde el día +90 una vez retirada la inmunosupresión y permanecen en remisión. Los 4 casos REF han fallecido: 2 por toxicidad inmediata y 2 por progresión de la enfermedad. Ambas progresiones ocurrieron precozmente, a los 90 y 120 días, respectivamente, y recibieron infusiones de lin-

focitos del donante como tratamiento (dosis total de  $1,5 \times 10^8/\text{kg}$  y  $1 \times 10^8/\text{kg}$ , respectivamente) sin que se produjera respuesta (Tabla 4).

### Análisis de la supervivencia y seguimiento

La mediana de seguimiento de la serie es de 55 meses, más de 4,5 años (Tabla 4). Han fallecido 6 pacientes (33,3%): 2 por toxicidad inmediata (1 episodio de insuficiencia cardíaca refractaria y 1 sepsis por *Pseudomonas* con hemorragia cerebral y pulmonar, ambos casos refractarios pretrasplante), 2 por progresión del linfoma (también refractarios pretrasplante) y 2 por toxicidad diferida (1 sepsis por *E. coli* y 1 neumonía bilateral, ambas en el contexto de EICH crónico y tratamiento esteroideo, en el día +354 y +605, respectivamente). La supervivencia global (SG) de la serie a 5 años es del 66,7% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 61,1%. Los factores más significativos para la SLE y la SG fueron el tipo histológico (linfoma del manto y folicular vs. linfomas T periféricos,  $p < 0,01$ ), el status de la enfermedad al trasplante (RC y RP vs. REF,  $p < 0,01$ ), el número de líneas de quimioterapia ( $< 3$  líneas vs.  $> 2$  líneas,  $p < 0,06$ ). No hemos encontrado diferencias significativas entre haber realizado AUTO previo vs. no, o alcanzar QC precoz (en día +30) vs. QC tardío. El efecto del EICH agudo o crónico no ha sido evaluable por la escasa casuística de la serie, insuficiente para una análisis de riesgos competitivos. Permanecen vivos y en remisión completa 12 de los 18 pacientes (66,7%), con una mediana de seguimiento de 4,6 años (2,4-6,9). En 4 de los 12 casos (33,3%) persisten manifestaciones de EICH crónico, 2 limitado y 2 extenso.

### Discusión

Desde hace 10 años venimos asistiendo al desarrollo de nuevos regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o submieloablativos en los trasplantes allogénicos<sup>6-11,16-17</sup>, en un intento por disminuir la morbilidad asociada al procedimiento, por hacerlo accesible a un mayor número de pacientes que por su edad o comorbilidades no son candidatos a recibir un trasplante allogénico convencional mieloablativo y por explotar la plataforma inmunoterápica que supone el alotrasplante como método para alcanzar la remisión de las neoplasias hematológicas susceptibles al desarrollo de la respuesta de EICT<sup>14,15</sup>. Basados en los resultados iniciales de los grupos del MD Anderson<sup>8,9</sup> y de Haddasha<sup>10</sup>, en 1998 iniciamos un estudio empleando un régimen de fludarabina y melfalán

en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas. De éstas, en el presente trabajo hemos analizado los casos diagnosticados de linfomas entre los años 2000-2007. Nuestro estudio fue diseñado para explorar la posibilidad de realizar un alotrasplante sin la morbilidad asociada al trasplante mieloablato convencional, en pacientes con neoplasias hematológicas avanzadas previamente muy tratados, inicialmente con edad mayor de 55 años, o con comorbilidades asociadas. Los objetivos principales eran evaluar el potencial del prendimiento y la eficacia antitumoral del alotrasplante utilizando un esquema de acondicionamiento de intensidad submieloablato. Incluimos fludarabina dentro del régimen de acondicionamiento por su potencial inmunosupresor y melfalán 80 mg/m<sup>2</sup>, dosis inferior a la empleada por los grupos del MD Anderson<sup>8-9</sup> (140-180 mg/m<sup>2</sup>) o el grupo cooperativo inglés<sup>16,17</sup> 140 mg/m<sup>2</sup>, dado que nuestra intención era disminuir la toxicidad del procedimiento en pacientes debilitados.

La toxicidad del tratamiento en nuestra casuística fue básicamente a expensas de neutropenia febril y mucositis, mucho mejor tolerada en comparación con los efectos esperados tras un esquema de acondicionamiento mieloablato, en especial en una población muy tratada previamente donde más de la mitad de los pacientes habían recibido 3 o más líneas de tratamiento incluyendo 4 casos (22,2%) que recibieron previamente autotrasplante, y donde la mayoría de enfermos eran mayores de 50 años (mediana de edad 52 años). Todos los pacientes alcanzaron prendimiento de neutrófilos y plaquetas, lo que era previsible dado el efecto inmunosupresor del tratamiento y la población tan tratada, salvo 2 casos (11,1%) que fallecieron precozmente. Las principales complicaciones infecciosas fueron infecciones virales, en especial reactivación del CMV aunque no añadieron mortalidad a la serie. Las infecciones bacterianas, aunque menos frecuentes, fueron la causa principal de mortalidad en 2 casos y contribuyeron a la misma en otro.

La mayor parte de los pacientes alcanzó QC más allá del día +30 (5/13 analizados en día +30 y 13/14 en día +90), lo que se tradujo en una moderada incidencia de EICH aguda (37,5%); como han publicado otros autores<sup>18,19,20</sup>, el QM parece proteger del desarrollo de EICH aguda. A pesar de la persistencia de QM hasta el día +90 en un porcentaje significativo de casos, no hemos observado ningún caso de fracaso primario del injerto, ni de rechazo tardío del mismo entre este grupo de pacientes con linfoma, a diferencia de otras series<sup>21</sup>, lo que resulta previsible también por el efecto inmunosupresor del tratamiento previo acumulado al régimen de acondicionamiento que incluye fludarabina. Es de destacar que el 66,7% de los pacientes en riesgo desarrollaron **EICH crónica**, en

4 casos localizada y en 6 extensa, lo que probablemente ha contribuido al control antitumoral a largo plazo como ya ha sido descrito<sup>14-16,20,21</sup>, aunque a expensas de contribuir al fallecimiento tardío de 2 pacientes por infecciones graves en el seno de brotes de EICH crónica con tratamiento esteroideo. El efecto EICT ha sido evidente en nuestra serie, de los 10 pacientes en RC al trasplante sólo ha recaído 1 (11,1%), que pudo rescatarse tras quimioterapia y trasplante alogénico convencional, y de los 4 pacientes en RP quimiosensible en el momento del trasplante ninguno ha progresado o recaído posteriormente. Sin embargo, los 4 pacientes en situación de refractariedad al último tratamiento previo al trasplante han fallecido o progresado.

Este hecho refleja que estos pacientes llegan al trasplante en situación precaria por la necesidad de tratamiento intensivo muy próximo al trasplante, lo que hace que una parte de ellos no lo tolere. Por otro lado, en aquellos pacientes que lo toleran, la intensidad del acondicionamiento utilizado no es suficiente como para frenar la progresión del tumor el tiempo necesario para llegar a desarrollar una respuesta inmune eficaz frente al mismo, lo que además constatamos en 2 de los casos en que pese a recibir tratamiento con ILD no pudimos frenar su evolución. A este respecto, es interesante el hecho de que los pacientes con linfomas de histología más indolente (foliculares y mantos) han presentado mejor SLE y SG que linfomas más agresivos (linfomas difusos y linfomas T), como han valorado trabajos precedentes<sup>16,22-25</sup>, de forma similar a lo observado en las neoplasias mieloides, donde los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) sometidos a trasplante submieloablato presentan mejores resultados que los casos de leucemia mieloide aguda (LMA), así como en el efecto inmunoterápico de las ILD, más eficaz en pacientes con LMC comparado con los de LMA<sup>15,26-30</sup>.

El seguimiento medio de nuestra serie es largo, más de 4,5 años, lo que genera datos maduros sobre nuestra estrategia. La SG a los 5 años alcanza el 66,7% y la SLE el 61,1%, comparables a las de otros grupos en un contexto similar<sup>16,17,21,23-25</sup>. Teniendo en cuenta que estos pacientes hace 10 años no habrían sido trasplantados, podemos decir que hemos mejorado muy significativamente las posibilidades terapéuticas de nuestros pacientes, puesto que para la mayoría, la progresión de la enfermedad y el fallecimiento habrían sido la norma.

En el futuro, el desarrollo de las mejoras en el trasplante submieloablato debe dirigirse en dos direcciones: mejor control de la enfermedad de base previo al trasplante (nuevas combinaciones y empleo de nuevos fármacos, esquemas de doble trasplante: primero autólogo y segundo submieloablato) y mejor control del efecto inmunoterápico del injerto median-

te control de la inmunosupresión postrasplante y modulación de la EICH y el EICT. Estas líneas ya han sido iniciadas por algunos grupos en pacientes con linfoma con el empleo de radioinmunoconjugados dentro del esquema de acondicionamiento<sup>31,32</sup>, con rituximab en altas dosis en el peritrasplante para controlar la enfermedad y modular la EICH<sup>33,34</sup> o con la utilización de dobles trasplantes<sup>35</sup>.

## Conclusiones

El esquema de acondicionamiento con fludarabina y dosis moderadas de melfalán en pacientes con linfoma no candidatos a trasplante alogénico convencional constituye un tratamiento eficaz para alcanzar el prendimiento, con toxicidad moderada y suele inducir una respuesta antitumoral suficiente para permitir el retroceso duradero de la enfermedad en los pacientes en remisión o con enfermedad quimiosensible pretrasplante. Teniendo en cuenta que estos pacientes hace 10 años no habrían sido trasplantados, creemos que con esta aproximación hemos mejorado muy significativamente las posibilidades terapéuticas aplicables en ellos.

## Bibliografía

- Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 827-38. Review.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555-62.
- Weisdorf DJ, Nesbit ME, Ramsay NK, Woods WG, Goldman AI, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission: prolonged survival associated with acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1348-55.
- Vandenbergh P, Boogaerts MA. Graft-versus-leukemia and graft-versus-lymphoma effects of allogeneic bone marrow transplantation and of allogeneic donor leukocyte transfusions. *Ann Hematol* 1995; 71: 209-17.
- Jones RJ, Ambinder RE, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77: 649-53.
- Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 3048-54.
- McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 192-203.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-6.
- Khoury IF, Keating M, Korbl M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2817-24.
- Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63.
- Nagler A, Slavin S, Varadi G, Naparstek E, Samuel S, Or R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1021-8.
- Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, Wolff R, Holm T, Culver M, et al. Variable number of tandem repeat (VN-TR) markers for human gene mapping. *Science* 1987; 235: 1616-22.
- Pugatsch T, Oppenheim A, Slavin S. Improved single-step PCR assay for sex identification post-allogeneic sex-mismatched BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 273-5.
- Feinstein L, Sandmaier B, Maloney D, McSweeney PA, Maris M, Flowers C, et al. Nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Replacing high-dose cytotoxic therapy by the graft-versus-tumor effect. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 938: 328-37; discussion 337-9.
- McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
- Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3865-71. Epub 2004 Aug 10.
- Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, Mahendra P, Haynes AP, Prentice HG, et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood* 2004; 103: 428-34. Epub 2003 Sep 11.
- Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, Sandmaier BM, Maris MB, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004; 104: 2254-62. Epub 2004 Jun 29.
- Mielcarek M, Burroughs L, Leisenring W, Diaconescu R, Martin PJ, Sandmaier BM, et al. Prognostic relevance of 'early-onset' graft-versus-host disease following non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 129: 381-91.
- Bishop MR, Hou JW, Wilson WH, Steinberg SM, Odom J, Castro K, et al. Establishment of early donor engraftment after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to potentiate the graft-versus-lymphoma effect against refractory lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 162-9.
- Pérez-Simón JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, Chopra R, et al. Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100: 3121-7.
- Maloney DG. Graft-vs lymphoma effect in various histologies of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 Suppl 3: S99-105. Review.

23. Khouri IF, Lee MS, Romaguera J, Mirza N, Kantarjian H, Korbling M, Albitar M, Giralto S, Samuels B, Anderlini P, Rodriguez J, von Wolff B, Gajewski J, Cabanillas F, Champlin R. Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann Oncol* 1999; 10: 1293-9.
24. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy totalbody irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3535-42.
25. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, Narni F, Patriarca F, Boccadoro M, Benedetti F, Rambaldi A, Gianni AM, Tarella C. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2172-6.
26. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462-5.
27. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041-50.
28. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004; 103: 1548-56. Epub 2003 Oct 23.
29. Bethge WA, Hegenbart U, Stuart MJ, Storer BE, Maris MB, Flowers ME, et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004; 103: 790-5. Epub 2003 Oct 2.
30. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, Milligan DW, Schey S, Parker A, et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100: 3108-14.
31. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, Valverde R, Erwin WD, Fayad L et al. Efficacy and safety of Yttrium 90 (90Y) Ibritumomab Tiuxetan in autologous and nonmyeloablative stem cell transplantation (NST) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood*, 2006; 108. Abstract 315.
32. Gopal AK, Rajendran JG, Pagel JM, Guthrie KA, Maloney DG et al. A Phase II Trial of 90Y-Ibritumomab Tiuxetan-based reduced intensity allogeneic peripheral blood stem cell (PB-SC) transplantation for relapsed CD20+ B-cell non-Hodgkins lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108. Abstract 316.
33. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, Andersson B, Anderlini P, Couriel D, et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Exp Hematol* 2004; 32: 28-35.
34. Saliba RM, Khouri IF, de Lima M, Hosing C, Okoroji G, Acholonou S et al. Chronic graft-versus-host (cGVHD) after non-myeloablative stem cell transplantation (NST) with Rituximab-containing conditioning regimens for non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 2006; 108. Abstract 5316.
35. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, Ferrara R, Tedeschi L, Romanelli A, Vinci M, Pinotti G, Lambelet P, Loni C, Verdiani S, De Stefano F, Valbonesi M, Corsetti MT. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3918-24.

## **TRASPLANTE CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS**

**D. VALCÁRCEL, R. MARTINO, J.L. PIÑANA, S. BRUNET, J. SIERRA**

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.*

*Universitat Autònoma de Barcelona*

### **Introducción**

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) se considera el tratamiento de elección en las leucemias agudas (LA) de alto riesgo por combinar el efecto antineoplásico del acondicionamiento y la reacción del injerto contra leucemia (RIL) mediada por los linfocitos T (LT) del donante. El impacto favorable de la RIL se traduce en la menor frecuencia de recaídas después de alotrasplante vs. el trasplante autólogo, así como en el llamativo efecto antileucémico de la infusión de linfocitos de donante (ILD)<sup>1,2</sup>.

En pacientes de edad avanzada o con enfermedades asociadas, la frecuente mortalidad del Alo-TPH convencional impide una mejora en la supervivencia global<sup>3</sup>. Ya que los mayores presentan con frecuencia leucemia con características de alto riesgo, la quimioterapia o el trasplante autólogo (TASP) no ofrecen buenos resultados. Por ello, es importante que puedan beneficiarse de un Alo-TPH. Con tal propósito, en los últimos 10 años se han desarrollado pautas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), menos tóxicas. Hasta la fecha, se han realizado en el mundo más de 10.000 Alo-TPH con AIR, lo que ha generado una gran cantidad de datos reflejados en múltiples artículos. La mayor parte de series publicadas hasta el momento son retrospectivas e incluyen diversas enfermedades, diferentes estados de la enfermedad y varios tipos de donante, lo que dificulta extraer conclusiones. Los objetivos iniciales de los AIR, capacidad de injerto y la reducción de la MRT, se han alcanzado<sup>4</sup>; con todo, sus resultados a largo plazo en términos de supervivencia global, supervivencia libre de eventos y recidivas deben considerarse preliminares.

En este artículo se revisa la experiencia publicada hasta el momento sobre Alo-TPH con AIR en LA y se discuten las estrategias posibles para mejorar los resultados.

### **Técnica del alotrasplante con acondicionamiento de intensidad reducida**

Los estudios en animales<sup>5-7</sup> con AIR e inmunodepresión (IS) postrasplante mostraron que era posible al-



canzar un injerto estable, por lo que se desarrollaron esquemas para su aplicación en humanos. Actualmente, la mayor parte de AIR incluyen fludarabina (125-240 mg/m<sup>2</sup>) asociada a irradiación corporal total en dosis baja (2-8 Gy), busulfán (hasta 10 mg/kg), melfalán (hasta 180 mg/m<sup>2</sup>), tiotepa (hasta 10 mg/kg) o ciclofosfamida (60-200 mg/kg). Estos AIR varían desde regímenes mieloablativos con toxicidad extrahematológica atenuada hasta pautas sin capacidad de mieloablación. Recientemente, la adición de alemtuzumab al AIR ha mostrado una reducción en la incidencia de EICH aguda y crónica, aunque sin mejora en la supervivencia global. La IS postrasplante se basa en el uso de un inhibidor de la calcineurina, ciclosporina o tacrolimus, más un antimetabolito como el metotrexato o el mofetilo micofenolato. Como resumen de los hallazgos con los distintos AIR, la selección de un régimen u otro conlleva diferencias en toxicidad, probabilidad de fallo de injerto, adquisición de quimerismo completo (QC) en los diferentes subtipos celulares y también en el control inicial de la enfermedad de base.

### Resultados en leucemia mieloide aguda

A pesar de los muchos estudios sobre AIR, son pocos los que se centraron en la LMA; en la Tabla 1 se resumen los más importantes, que incluyeron en ocasiones los síndromes mielodisplásicos de alto riesgo. Recientemente, se han publicado dos revisiones sobre el papel del Alo-TPH con AIR en LMA<sup>8,9</sup>. En conjunto, la TRM fue del 8-53%, la recaída del 11-45%, la supervivencia libre de progresión del 29-66% y la SG del 31-74%. La gran variabilidad de unos estudios a otros fue debida a la heterogeneidad de los pacientes incluidos<sup>8</sup>. La incidencia de EICH aguda y crónica fue también variable en los distintos estudios, pero en general similar a la que se observa tras acondicionamiento convencional. La excepción a este hallazgo provino de los regímenes que incluían alemtuzumab; en ellos, la incidencia de EICH aguda de grado III-IV fue prácticamente inexistente, y la de EICH crónica, claramente inferior a la reportada sin este fármaco<sup>10</sup>.

El estado y la carga tumoral de la enfermedad son de gran importancia para el éxito del trasplante<sup>11</sup>, especialmente en el Alo-TPH con AIR donde el acondicionamiento tiene poca actividad antileucémica. Dos de los estudios más amplios, el del grupo de Seattle<sup>12</sup> y la experiencia española<sup>13</sup>, mostraron que los pacientes en primera o segunda RC obtuvieron mejores resultados que los que se hallaban en fase más avanzada. De la misma forma, otro estudio mostró que una cifra elevada de blastos en sangre periférica se asoció a mayor incidencia de recidiva y peor SLE<sup>14,15</sup>. Estos datos apoyan el considerar el Alo-TIR en fase precoz de la LMA.

El poder curativo de los Alo-TIR se basa en la RIL, que en general se asocia al desarrollo de EICH. En ese sentido, se ha demostrado que la aparición de EICH se traduce en menor frecuencia de recaída leucémica. Aunque tanto la EICH aguda como la crónica se asocian a RIL, la elevada mortalidad observada con la primera hace que no mejore la supervivencia; por el contrario, la ECH crónica es la variable que más protege de la recaída y mejora el pronóstico de los pacientes.

En un estudio en pacientes con LMA/SMD de alto riesgo trasplantados de un hermano HLA-idéntico tras acondicionamiento con Flu/Bu se observó una SG y una SLE a 4 años del 45% y 43%, respectivamente. El desarrollo de EICH crónica fue la variable con mayor impacto favorable sobre la SG, SLE y la aparición de recaída<sup>13</sup>. La importancia del desarrollo de EICH crónica también se puso de manifiesto tras AIR con Flu/Bu/ATG en pacientes con LMA en primera RC, al disminuir las recaídas y mejorar la SG y la SLP<sup>16</sup>. Como contrapartida negativa, el desarrollo de EICH crónica conlleva un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, por lo que será importante identificar los pacientes con alto riesgo de recidiva que precisan EICH crónica para su curación.

Los estudios comparativos entre AIR y acondicionamiento convencional son escasos. En general, con AIR se observa reducción de la TRM, mayor frecuencia de recaídas y similar SG y SLP, comparado con el acondicionamiento en dosis alta. La heterogeneidad de pacientes y la ausencia de estudios aleatorizados impiden llegar a conclusiones sólidas. Shimoni *et al.*, en pacientes con LMA en remisión al trasplante no observaron diferencias en supervivencia con ambos esquemas; por el contrario, con enfermedad activa los resultados del trasplante convencional fueron mejores que con AIR<sup>17</sup>. En otro estudio retrospectivo en mayores de 50 años, el empleo de AIR se asoció a menor incidencia de EICH aguda y menor TRM, pero a mayor recidiva que tras Alo-TPH convencional<sup>18</sup>. Es de destacar que en los alotrasplantes con AIR también se ha observado que, a mayor intensidad, menor incidencia de recidiva<sup>19</sup>.

### Resultados en leucemia aguda linfoblástica

Los síndromes linfoproliferativos son la principal indicación de Alo-TIR, pero entre ellos la experiencia sobre leucemia aguda linfoblástica (LAL) es limitada. Un trabajo reciente revisó 4 estudios prospectivos que incluyeron 27 pacientes con una edad mediana de 50 años, entre los que había un 41% de casos de LAL cromosoma Filadelfia positiva (Ph+) y un 44% de pacientes quimiorrefractarios, con sólo un 15% en primera RC<sup>20</sup>. Un 56% de los pacientes recibieron un trasplante de hermano HLA idéntico, y el resto, de familiares

Tabla 1. Series de alotrasplante con acondicionamiento de intensidad reducida en la leucemia mieloide aguda

Referencia	Acondicionamiento	Pacientes (n)	MRT	SG	EICH AG
	Tipo donante Seguimiento	Edad	Recaída	SLE	EICH CR
Martino <sup>30,31</sup>	Flu 150/Bu 10	LMA 17; SMD20	1 año: 5%	—	Gr II-IV 19%; Gr III-IV 5%
	DF 1 año	57 años	1 año: 28%	1 año: 66%	Ext 46%
Hegenbart <sup>32</sup>	ICT 2 Gy/Flu 90 (n = 100)	122	100 días: 4%; 1 año: 14%	2 años: 48%	Gr II-IV DF 35%; DNE 42%
	DF 58; DNE 64 44 meses	57 años	2 años: 39%	2 años: 44%	2 años: 36%
Van Besien <sup>10</sup>	Flu 150/Mel 140/CAMPATH-100	LMA 41; SMD 11	1 año: 33%	1 año: 48%	Gr II-IV: 33%; Gr III-IV 10%
	DF 27; DNE 25 18 meses	52 años	1 año: 27%	1 año: 38%	Extenso 18% (sólo en DNE)
Tauro <sup>33</sup>	Flu 150/Mel 140/CAMPATH-100	LMA 56; SMD 20	100 días: 9%; 1 año: 19%	3 años: 41%	28% (0% gr III-IV)
	DF 35; DNE 41 36 meses	52 años	36%	3 años: 37%	11%
Hamaki <sup>34</sup>	Cla 0.77 (N = 8) Flu 180 (n = 28)/Bu 8/ ATG 7.5 (n = 8)	LMA 24/SMD 12	100 días: 3%	2 años: 80-85% (bajo-alto riesgo)	Gr II-IV 48%; Gr III-IV 22%
	DF 12 meses	55 años	22%	2 años: 64-85% (bajo-alto riesgo)	81%, ext 66%
Blaise <sup>16</sup>	Flu 180/Bu 8/ATG 2.5-7.5	33	9%	2 años: 79%	24%
	DF 18 meses	52 años	18%	2 años: 76%	64%
Platzbecker <sup>35</sup>	Flu 150/ Bu 3.3 i.v. o Mel 150/ ATG 40	26	2 años: 15%	3 años: 61%	Gr II-IV 54%; Gr III-IV 20%
	DF 11; DNE 15 22 meses	49 años	12%	3 años: 61%	64%; ext 32%
Oran <sup>15</sup>	Flu 100-150/Mel 100-180/ATG (n = 31)/Gemtuzumab (n = 16)	112	2 años: 20%	2 años: 44%	39%
	DF59; DNE 53	55 años	2 años: 29%	-----	49% (61% extenso)
Valcárcel <sup>13</sup>	Flu 150/Bu 8-10	LMA 59/SMD 34	100 días 8%; 1 año: 16%	4 años: 45%	34%, gr III-IV 14%
	DF 43 meses	53 años	1 año: 3%; 4 años: 37%	4 años: 43%	64%; ext 54%

ICT: irradiación corporal total; Flu: fludarabina (mg/m<sup>2</sup>); Bu: busulfan (mg/kg); CAMPATH (mg/m<sup>2</sup>); Mel: melfalán (mg/m<sup>2</sup>); LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; Gr: grado; DF: donante familiar; DNE: donante no emparentado; EICH: enfermedad injerto contra huésped; Ag: aguda; Cr: crónica. TASP: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

con diferencias HLA o de donante no emparentado. El AIR varió entre centros; en general se administró fludarabina (90-150 mg/m<sup>2</sup>) junto a un alquilante (melfalán o tiotepa) o dosis baja de ICT. Todos los pacientes alcanzaron una RC con el trasplante, aunque 4 de ellos presentaron una recidiva en los primeros 100 días. Después de más de 2 años de seguimiento mediano, la incidencia acumulada de MRT fue del 23%; la de EICH aguda II-IV y crónica, del 48% y el 72% (39% extensa), respectivamente; la tasa de recaída, del 49%; y la SG, del 31%. El desarrollo de EICH fue la única variable que se asoció a una menor incidencia de recidiva, 35% si se apreció EICH vs. 70% en su ausencia (p = 0,05). Encontrarse en RC al trasplante se asoció a menor tasa de recidiva, 33% vs. el 60% en los pacientes con enfermedad activa, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,1) probablemente debido al número reducido de pacientes en cada gru-

po. Entre los pacientes con LAL Ph+, el 56% recayó y en el último seguimiento sólo había 3 vivos con seguimiento prolongado de los que uno había recaído y se había rescatado con imatinib. En dicho estudio se indicó la posible utilidad de la monitorización de la enfermedad residual mínima (ERM), ya que todos los pacientes con dos muestras consecutivas positivas recayeron, mientras que 7/8 con muestras negativas permanecían en RC continuada.

Otro estudio reciente incluyó 33 pacientes, la mayoría de alto riesgo y con un seguimiento mediano de 1 año en el que el AIR consistió en fludarabina más alquilantes o en menos casos ICT<sup>21</sup>. Nueve de los 33 pacientes presentaron MRT, en general por EICH, y en otros 12 apareció una recidiva de la LAL. Las probabilidades al año de recidiva, SG y SLE fueron del 50%, 40% y 30%, respectivamente. Igual que en el trabajo de Martino *et al.*, la presencia de EICH se asoció a una ten-

dencia a mejores resultados, mientras que en este caso la situación de la enfermedad no tuvo impacto en los resultados globales.

En conjunto, estos estudios apoyan el uso de Alo-TIR en pacientes con LAL candidatos a Alo-TPH, pero que por edad o comorbilidad no sean candidatos a acondicionamiento convencional. Ambos estudios apoyan la existencia de RIL, pese a que la principal causa de fracaso sea la recidiva de la enfermedad. En este sentido, el trasplante en fase precoz podría ofrecer mejores resultados. En pacientes con LAL Ph+ resulta de interés investigar el uso de imatinib postrasplante, estrategia sobre la que hay varios estudios en curso sin resultados todavía.

### Estrategias para mejorar los resultados

Los AIR han logrado el primero de los objetivos que los impulsaron, reducir la MRT temprana en pacientes de alto riesgo. No obstante, existen otros problemas: 1) la EICH tiene una incidencia similar y es principal causa de mortalidad no debida a recaída; y 2) la mayor probabilidad de recaída tras AIR comparada con el acondicionamiento convencional debida al escaso poder antileucémico. Si se pretende que esta estrategia de trasplante se consolide como una opción curativa para los pacientes que no pueden recibir un trasplante convencional, se debe mejorar en estos aspectos.

### Estrategias para disminuir las recaídas leucémicas

#### Identificar el acondicionamiento óptimo

El acondicionamiento ideal sería aquel con gran efecto antileucémico y baja o nula MRT. Como se ha mencionado, comparados con los acondicionamientos convencionales, en pacientes frágiles los AIR se asocian a más recidivas<sup>18</sup> pero menos mortalidad precoz. Entre los diferentes AIR, se observan diferencias en la incidencia de recidiva, especialmente en los trasplantes en fase avanzada de la enfermedad<sup>19</sup>. El uso de pautas de AIR con dosis más elevada de agentes antileucémicos puede proteger de las recidivas precoces y permitir una quimera completa temprana que favorezca el desarrollo de RIL.

En un intento de reducir las recaídas tempranas en los pacientes con LMA de alto riesgo, el grupo de Marsella diseñó una estrategia de trasplante "en tándem"<sup>16</sup>. En una primera fase realizaron un trasplante autólogo con melfalán en dosis alta 140 mg/m<sup>2</sup>, seguido de un alotrasplante con AIR (Flu 180/Bu 8/ ATG 2,5-10 mg/kg). Los pacientes del programa en tándem recayeron

menos que un grupo control que había recibido dosis altas de citarabina como consolidación previa al AIR, lo que apoya que esta modalidad de trasplante alogénico ofrece sus mejores resultados cuando la carga tumoral es mínima. En este estudio la MRT fue similar a la de otros estudios, pero no hay que olvidar que en otros estudios de alotrasplante con AIR la MRT fue mayor cuando los pacientes habían recibido un trasplante autólogo previo<sup>22</sup>.

Con igual objetivo de reducir las recaídas leucémicas han aparecido estrategias de tratamiento secuencial, que incluyen la administración de quimioterapia con potente efecto antileucémico justo antes del AIR. Schmid<sup>23</sup> ha publicado recientemente su experiencia en pacientes con LMA refractaria o en recaída con quimioterapia FLAMSA (fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>, citarabina 2 g/m<sup>2</sup> y amsacrina 100 mg/m<sup>2</sup> entre los días -12 y -9) y posterior AIR con ICT 4 Gy (día -5), ciclofosfamida 40-60 mg/kg (días -4 y -3) y ATG Fresenius® 10 mg/kg (días -4 a -2). La profilaxis de la EICH postrasplante fue con CsA y MMF. En una serie de 103 pacientes con edad mediana de 52 años, 62 recibieron progenitores de un donante no emparentado o de un familiar no idéntico. Pese a presentar enfermedad activa al trasplante en la mayor parte de casos, el 91% alcanzó una RC en la valoración del día +30. Después de 25 meses de seguimiento mediano, la incidencia de recaída fue del 37%, de los que el 94% recayeron en el primer año. Las incidencias a los 2 años de muerte por leucemia, de MRT, la SG y la SLE fueron del 39%, 22%, 40% y 39%, respectivamente. Estos resultados en pacientes de muy mal pronóstico son muy prometedores, por lo que otros grupos exploran también esta estrategia.

Otra de las pautas para aumentar el poder antileucémico del acondicionamiento sin incrementar la toxicidad extrahematológica la investiga el grupo del MD Anderson<sup>24</sup>. Este grupo asocia dosis bajas de gemtuzumab-ozogamicina (2-4 mg/m<sup>2</sup>) en el día -12, al AIR con fludarabina (120 mg/m<sup>2</sup>) y melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>). En una serie de 52 pacientes con LMA/SMD, de alto riesgo en su mayoría, no se observó fallo de injerto, y la MRT a 100 días fue de sólo el 15%. Tras un seguimiento mediano de 9 meses, 17 de los 53 pacientes habían recaído pero la SLE mediana fue de sólo 3,8 meses, ligeramente mejor que los 2,2 meses de un control del mismo centro tratado sólo con fludarabina y melfalán. Con todo, esta experiencia refleja que la adición de gemtuzumab-ozogamicina a un AIR es segura aunque su eficacia para reducir las recidivas es desconocida.

### Administración de fármacos antileucémicos en el postrasplante inmediato

La mayor parte de las recidivas tras un trasplante con AIR aparecen en los primeros meses postrasplante,

debido al escaso efecto antileucémico de los AIR. El uso de fármacos antileucémicos en esta fase podría contribuir al control de la enfermedad, pero no debería interferir la RIL. En este sentido se ha publicado recientemente el empleo de gentuzumab-ozogamicina en dosis intermedia (4,5-7,5 mg/m<sup>2</sup>) cada 6 semanas a partir del día +60. No se observó toxicidad grave y las citopenias secundarias al tratamiento se recuperaron espontáneamente. Aunque el seguimiento es todavía corto, es destacable que la SG al año fue del 67%<sup>25</sup>.

La 5-azacitidina (5-AZA) se ha empleado también en el postrasplante inmediato, en dosis de 8-16 mg/m<sup>2</sup>, sin efectos tóxicos; aunque el seguimiento mediano fue de sólo 5 meses, es llamativo que ninguno de los 10 pacientes del estudio había recaído<sup>26</sup>. En otra experiencia en pacientes en recaída tras trasplante alogénico, se ha combinado la 5-AZA con la infusión de linfocitos del donante.

Una de las estrategias más utilizada para reducir las recaídas, en pacientes con LAL Ph+, es el uso de imatinib postrasplante. Todavía se desconoce su eficacia en este ámbito, aunque los datos en leucemia mieloide crónica sugieren una buena tolerancia y un buen control de la enfermedad.

### **ILD para tratar la enfermedad residual mínima**

Las ILD como tratamiento de las recaídas hematológicas postrasplante se asocian a supervivencia a largo plazo de sólo el 10-30%. Su administración en fases más precoces podría mejorar los resultados de forma análoga a lo que sucede en las recaídas moleculares o citogenéticas de la LMC. En nuestra experiencia, 3 pacientes que recibieron ILD por LMA en recaída citogenética o molecular alcanzaron la RC y la mantuvieron a largo plazo. Ya que es posible el seguimiento de la ERM mediante el estudio inmunofenotípico la administración de ILD ante un resultado positivo podría conducir a un control más eficaz de la enfermedad que en situación de recaída hematológica<sup>13</sup>.

El estudio del quimerismo puede anticipar la recidiva. La presencia de quimerismo mixto en las células CD34+ de médula ósea en el día +28 se asocia a mayor probabilidad de recaída y menor supervivencia global<sup>27</sup>. En esta situación parece recomendable tomar medidas para evitar una recidiva precoz. En ese sentido, si no ha aparecido EICH grave, la supresión de los inmunodepresores o las ILD podrían ser opciones razonables.

### **Métodos para evitar la EICH grave**

El alemtuzumab reduce tanto la EICH aguda como la crónica en el contexto de los alotrasplantes con AIR.

La inmunodepresión asociada al empleo de este agente origina una mayor incidencia de eventos infecciosos, especialmente virales, una mayor frecuencia de quimerismo mixto con necesidad, en muchos casos, de ILD, y una mayor probabilidad de recidiva. Desde los últimos años se investigan nuevas pautas para mantener una buena protección frente a la EICH, a la vez que evitar un exceso de inmunodepresión. Diversos grupos han mostrado que dosis de alemtuzumab más bajas de las habituales, de sólo 10-40 mg logran un buen injerto con baja incidencia de EICH aguda<sup>28,29</sup>. El uso de esas dosis bajas se asocia a mayor incidencia de EICH aguda si el alemtuzumab no se administra en los días inmediatamente previos al trasplante<sup>30</sup>. El ajuste óptimo de la dosis de alemtuzumab es de particular interés cuando existe alto riesgo de muerte por EICH aguda, por tratarse de donantes alternativos, existir diferencias HLA, o ser pacientes de edad avanzada.

Otra forma de mejorar la profilaxis y el tratamiento de la EICH es la administración de nuevos fármacos como el sirolimus, que además aporta cierta actividad antineoplásica junto a su potente efecto inmunodepresor, o nuevas técnicas como la fotoaféresis extracorpórea, la irradiación nodal total. La administración de ciclofosfamida en el postrasplante inmediato o la infusión de células mesenquimales también ofrecen resultados prometedores en estudios preliminares.

### **Conclusión**

En los últimos 10 años, los alotrasplantes con AIR se han introducido progresivamente en la práctica clínica. Esta modalidad de trasplante permite en general un injerto rápido y duradero, al tiempo que se reduce la MRT. El alotrasplante con AIR, especialmente en la fase precoz de las enfermedades, tiene capacidad curativa, lo que se demuestra por la existencia de numerosos pacientes vivos y en RC más de 4 años después del procedimiento. Con todo, quedan numerosas cuestiones por dilucidar, como establecer el esquema más idóneo, determinar la necesidad de tratamiento intensivo previo al trasplante para reducir la recidiva leucémica precoz, así como identificar los pacientes candidatos a un AIR que no lo son a un trasplante convencional.

Deben investigarse nuevos agentes con actividad antileucémica y buena tolerancia que reduzcan las recaídas, principal causa de fracaso terapéutico en los alotrasplantes con AIR. La detección incipiente de recaídas mediante la monitorización de la ERM puede permitir maniobras que desencadenen la RIL cuando la carga tumoral es todavía baja. Por último, es necesario mejorar el tratamiento de la EICH, ya que es la principal causa de MRT en este contexto, y su incidencia, similar a la observada después de trasplante convencional.

## Bibliografía

- Slavin S, Naparstek E, Nagler A, Ackerstein A, Kapelushnik J, Or R. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor peripheral blood lymphocytes. *Exp Hematol* 1995; 23: 1553-62.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990 15; 76: 2462-5.
- Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 220-6.
- Valcárcel D, Martino R, Sureda A, Canals C, Altes A, Briones J, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 74: 144-51.
- Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 3048-54.
- Sykes M, Sachs DH. Mixed allogeneic chimerism as an approach to transplantation tolerance. *Immunol Today* 1988; 9: 23-7.
- Sykes M, Sachs DH. Bone marrow transplantation as a means of inducing tolerance. *Semin Immunol* 1990; 2: 401-17.
- Lazarus HM, Rowe JM. Reduced-intensity conditioning for acute myeloid leukemia: is this strategy correct. *Leukemia* 2006; 20: 1673-82.
- Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty. Current status of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 533-41.
- Van BK, Artz A, Smith S, Cao D, Rich S, Godley L, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5728-38.
- Keblraie P, Kline J, Stock W, Kasza K, Le Beau MM, Larson RA, et al. Impact of disease burden at time of allogeneic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 965-70.
- Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006 20; 24: 444-53.
- Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferrá C, Nieto J, 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. *J Clin Oncol* [en prensa].
- Sayer HG, Kroger M, Beyer J, Kiehl M, Klein SA, Schaefer-Eckart K, et al. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1089-95.
- Oran B, Giral S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Khouri I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 454-62.
- Blaise DF, Michel BJ, Faucher C, Mohty M, Bay JO, Bardoux VJ, et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. *Cancer* 2005; 104: 1931-8.
- Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006; 20: 322-8.
- Aoudjane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: 2304-12.
- De Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 865-72.
- Martino R, Giral S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernández-Avilés F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88: 555-60.
- Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 549-56.
- Gómez-Núñez M, Martino R, Caballero MD, Pérez-Simón JA, Canals C, Mateos MV, et al. Elderly age and prior autologous transplantation have a deleterious effect on survival following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results from the Spanish multicenter prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 477-82.
- Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1092-9.
- Lima de M., Giral S, Caldera G, McCormic G, Qazilbash M, Anderlini P, et al. Results of a phase I/II study of Gemtuzumab Ozogamicin added to fludarabine (F), Melphalan (M) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for relapsed myeloid leukemias. *Blood* 2005; 106: 841.
- Roman E, Cooney E, Militano O, Wolownik K, Hawkes R, Foley S, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation followed by targeted consolidation immunotherapy with Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with CD33+ acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 [Supplement S] 76.
- Soriano Andrés O, Champlin RE, McCormic Gloria, Giral Sergio, Thall Peter, Komanduri Krishna, et al. Maintenance therapy with 5-Azacitidine (5-AC) after allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) for Acute myelogenous leukemia (AML) and high risk myelodysplastic syndrome (MDS): A dose and schedule finding study. *Blood* 2007; 108: 3668.
- Niederwieser D. 2007. Personal Communication.
- Bigelow CL, Elkins SL, Herrin VE, Hardy CL, Files JC. Determination of alemtuzumab dose for reduced intensity conditioning in allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 [2 Supplement S], 227.
- Bertz H, Akkad J, Blom M, Denz U, Egger M, Gruellich C, et al. De-escalation of alemtuzumab in GvHD-prophylaxis is feasible without increased acute GvHD morbidity or mortality in allogeneic sibling and matched unrelated donor transplantation. *BMT* 2007; 39 [Supplement 1s], 554.
- Chakraverty RK, Dimopoulou M, Glanville J, Thomson K, Peggs K, Milligan DW, et al. De-escalation of the Alemtuzumab dose

- prior to nonmyeloablative HLA-identical sibling transplantation: crucial role of timing. *Blood* 2006; 108: 2901.
31. Martino R, Caballero MD, Simón JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizúa A, et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100: 2243-5.
  32. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444-53.
  33. Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9387-93.
  34. Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 891-900.
  35. Platzbecker U, Thiede C, Fussell M, Geissler G, Illmer T, Mohr B, et al. Reduced intensity conditioning allows for up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after cytoreductive induction therapy in newly-diagnosed high-risk acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 707-14.

## TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE DONANTE NO EMPARENTADO CON ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

J.A. PÉREZ SIMÓN

*Servicio de Hematología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

### Trasplante de donante no emparentado

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) es la mejor opción terapéutica en numerosos pacientes con hemopatías malignas<sup>1,2</sup>. El principal factor limitante para su aplicación es la disponibilidad de donante familiar o emparentado (DE), hecho que ocurre en aproximadamente el 30% de los enfermos. El número creciente de donantes disponibles a nivel mundial ha incrementado de manera significativa las posibilidades de encontrar un donante no emparentado (DNE) histocompatible<sup>3</sup>. Los resultados del trasplante no emparentado (TNE) han mejorado a lo largo de los últimos años<sup>4,5</sup>, debido fundamentalmente a una mejor selección de pacientes y donantes<sup>3,6</sup>, una mejor profilaxis de procesos infecciosos<sup>7,8</sup>, de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)<sup>9,10</sup> y a un manejo más adecuado de las complicaciones pos-

trasplante, lo que ha permitido, al menos en pacientes jóvenes, que los resultados se aproximen a los obtenidos tras trasplante emparentado<sup>11</sup>. Sin embargo, a pesar de su eficacia en cuanto al control de la enfermedad de base, los resultados a largo plazo se ven seriamente limitados por la toxicidad relacionada con el procedimiento<sup>5,11-13</sup>, lo que es especialmente evidente en pacientes de edad avanzada<sup>11,12,14</sup>, pacientes con antecedentes de trasplante previo, infección fúngica u otras condiciones de comorbilidad<sup>15,16</sup>. En este sentido, McGlave *et al.*<sup>12</sup> describen únicamente un 8% de recaídas en pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica sometidos a TNE; sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) proyectada a 3 años es del 43% y 20% para los enfermos trasplantados en primera y en segunda fase crónica, respectivamente. En pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia aguda linfoblástica sometidos a TNE, el National Marrow Donor Program describe una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) del 54 al 75% y una SLE del 32%, que disminuye hasta el 5% en pacientes trasplantados con enfermedad activa<sup>5,13</sup>. En un estudio más reciente del grupo francés, empleando progenitores hematopoyéticos (PH) procedentes de DNE HLA idéntico a nivel de clase I (A,B y C) y II (DRB1 y DQB1), se describen una mortalidad del 30% en pacientes de riesgo estándar y una supervivencia global y libre de eventos a 2 años del 58% y 55%, respectivamente<sup>17</sup>. Resultados similares en términos de mortalidad se han descrito también en estudios basados en la experiencia de centro único empleando donantes no emparentados como fuente de progenitores<sup>18-21</sup>.

### Trasplante de donante no emparentado: acondicionamiento mieloablativo vs. no mieloablativo

Si la mortalidad tras TNE continúa siendo elevada en pacientes jóvenes con buen estado general, en pacientes de edad más avanzada o con patología asociada o que hayan recibido un trasplante autólogo previo se incrementa hasta el 85%, incluso tras trasplante de donante emparentado<sup>15,16</sup>. Ante estos resultados, diversos grupos han desarrollado protocolos de TNE empleando acondicionamiento no mieloablativo o de intensidad reducida (AIR), describiendo un marcado descenso de la MRT en pacientes con alto riesgo de mortalidad debido a su edad, diagnóstico y otras condiciones de comorbilidad previa. Desafortunadamente, la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que comparen AIR vs. acondicionamientos mieloablativos hace que la única evidencia en este sentido proceda de estudios retrospectivos. Centrémonos en es-

tudios comparativos que analizan los resultados de ambas estrategias por enfermedades, en una serie de 58 pacientes diagnosticados de leucemia aguda mielooblástica (LMA), en nuestra propia experiencia la utilización de AIR no aumentó el riesgo de recaída. La MRT también fue similar en ambos grupos de pacientes a pesar de la mayor edad media de manera que, con una mediana de seguimiento de 36 meses, la SLE proyectada a 7 años fue del 49% vs. 57% entre pacientes que recibieron dosis estandar vs. AIR, respectivamente ( $p = 0,73$ )<sup>22</sup>. Estudios similares en pacientes con LMA describen una menor MRT en pacientes que reciben AIR pero una mayor incidencia de recaídas<sup>23,24</sup>. Igualmente, en pacientes con síndrome mielodisplásico, Martino *et al.* describen una menor mortalidad y mayor riesgo de recaídas en pacientes que reciben AIR dentro del EBMT<sup>25</sup>. Resultados similares se han descrito en pacientes con leucemia linfóide crónica o mieloma múltiple (MM), entre otros<sup>26,27</sup>. Es importante mencionar que la mayoría de estos estudios, basados en datos de registro, incluyen una gran variedad tanto de acondicionamientos como de profilaxis de EICH dentro del grupo de pacientes que reciben AIR, y estas diferencias pueden también modificar el riesgo de recaída o la MRT dentro de éste subgrupo de pacientes.

Más específicamente, en el contexto del TNE, en la experiencia de Sorror *et al.*<sup>28</sup>, el uso de acondicionamiento no mieloablativo disminuyó de manera significativa el riesgo de EICH, de toxicidad relacionada con el trasplante y, más importante, de MRT tras ajustar por edad o índice Charlson de comorbilidad, con una mortalidad del 20 vs. 32% a 1 año entre pacientes que recibieron dosis reducidas vs. dosis mieloablativas de quimioterapia en el acondicionamiento. En dicho estudio se sugiere que en pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson de 1 o 2 puede ser preferible el uso de acondicionamiento no mieloablativo. Estos autores confirman que tras AIR, el desarrollo de EICH crónico influye favorablemente en el pronóstico de los pacientes al disminuir el riesgo de recaída<sup>29</sup>. Dicho efecto ha sido descrito en nuestra experiencia dentro del protocolo *Mínalo* intergrupos<sup>30</sup>, siendo especialmente evidente en pacientes con LMA o MM<sup>31,32</sup>.

En una serie de 122 pacientes diagnosticados de LMA, Hegenbart *et al.*<sup>33</sup> analizan el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante alogénico con AIR comparando los resultados de aquellos pacientes que reciben TPH de DE vs. DNE. Si bien los pacientes sometidos a TNE tiene un mayor riesgo de MRT (22 vs. 10%,  $p = 0,03$ ), el riesgo de recaída disminuye, entre los pacientes trasplantados en primera remisión, del 50% al 16% entre pacientes que reciben TPH de DE vs. DNE, respectivamente ( $p = 0,005$ ), lo que se traduce en una supervivencia libre de enfermedad del 35 vs. 55% entre pacientes mayores de 60 años que reciben TPH de DE vs. DNE, respectivamente.

Según estos hallazgos, resulta razonable considerar el AIR como una opción válida en pacientes que disponen de un DNE, siendo candidatos a este tipo de estrategia, en ausencia de estudios prospectivos aleatorizados, pacientes con edad avanzada o condiciones de comorbilidad pretrasplante que permitan predecir un alto riesgo de MRT. Es más, el uso de DNE permitiría disminuir el riesgo de recaída en el contexto del AIR.

---

### Protocolos de acondicionamiento de intensidad reducida en trasplante no emparentado

Desafortunadamente, o tal vez al contrario, no existe en la actualidad un AIR que pueda considerarse estándar ni superior a los demás, ni tampoco existe, en este contexto, una profilaxis de EICH que claramente se haya mostrado superior en términos de mejoría de la supervivencia global. En este sentido, el uso de depleción de linfocitos T *in vivo* mediante CAMPATH-1H ha mostrado una gran eficacia en cuando al control de la EICH pero aumenta el riesgo de recaída, y este riesgo varía en función del estado de la enfermedad al trasplante o de la enfermedad de base. Así, pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, especialmente con enfermedad activa en el momento del trasplante, o pacientes diagnosticados de MM presentan un alto riesgo de recaída tras recibir CAMPATH-1H en el trasplante mientras que este riesgo no parece significativamente aumentado en pacientes con leucemia linfática crónica o LNH de bajo grado<sup>34,35</sup>.

En definitiva, la eficacia de los distintos AIR y profilaxis de EICH puede variar según las características de cada paciente y su enfermedad de base.

En el protocolo de trasplante alogénico de donante no emparentado de intensidad reducida del GETH, se han incluido 43 pacientes que recibieron TNE con fludarabina y melfalán o busulfán en el acondicionamiento y profilaxis de EICH con ciclosporina y mofetilo micofenolato. La mediana de edad fue de 47 años. Todos los pacientes menores de 40 años debían tener alguna comorbilidad pretrasplante para ser incluidos en el ensayo, siendo el motivo más frecuente para su inclusión el haber recibido trasplante autólogo previo ( $n = 8$ ), neumopatía severa previa ( $n = 1$ ), mal estado general ( $n = 1$ ), paciente multitratado ( $n = 1$ ) o infección activa ( $n = 1$ ). El 58% de los pacientes recibió médula ósea como fuente de progenitores y la mediana de células CD34 infundidas fue de  $4,5 \times 10^6/\text{kg}$  (rango: 1,25-9,1). El 60% de los pacientes desarrolló EICHa grados 2-4, y el 33%, grados 3-4. El riesgo de EICH extenso fue del 70%. La SLE y SG proyectada a 4 años fue del 40 y 42%, respectivamente. Ninguna de las variables analizadas influyó de manera significativa en la superviven-

cia aunque la SG de las mujeres fue del 55 vs. 34% de los varones ( $p = 0,5$ ); el 46% vs. 34% de los pacientes mayores o menores de 54 años estaba vivo a 4 años ( $p = 0,3$ ) y el 54 vs. 36% de los pacientes que desarrollaron o no EICH aguda estaban vivos a 4 años ( $p = 0,17$ ).

### ¿Cuál es la experiencia de otros grupos en el contexto del AIR?

CON un protocolo similar, Rodríguez *et al.*<sup>36</sup> describen una MRT del 32% con una incidencia de EICHa del 63% y de EICHc del 73%. La SG y SLE a 18 meses es del 59 y 55%, respectivamente. La profilaxis con ciclosporina y mofetilo micofenolato fue inicialmente desarrollada en el contexto del acondicionamiento no mieloablativo por el grupo de Seattle. En su experiencia, el 25% de los pacientes desarrollan EICH severa, entendiendo por tal aquella que da lugar a fallecimiento, incapacidad o que provoca/prolonga la hospitalización<sup>37</sup>. En un estudio reciente, sobre 24 pacientes con MM que reciben TNE, describen una incidencia de EICHc del 71%, una MRT del 21% y una SG y SLE del 61 y 33%<sup>38</sup>. Otros estudios del mismo grupo en pacientes con LMA ya se han comentado previamente<sup>33,39</sup>.

El grupo del Dana Farber incluye rapamicina en la profilaxis de EICH junto con ciclosporina y metotrexato (MTX) con resultados esperanzadores<sup>40</sup>, lo que supone la base para la utilización de tacrolimus y rapamicina sin MTX en un ensayo en el que la incidencia de EICHa de grados II-IV fue del 23%, y de crónico, del 59% en el contexto del TNE, con una supervivencia libre de recaída del 73% a 2 años en este grupo de pacientes<sup>41</sup>. En el contexto del AIR, esta misma profilaxis de EICH, en una serie de 23 pacientes con LMA, en su mayoría en recaída o refractarios, permite obtener remisión completa en 81% de los pacientes con enfermedad activa al trasplante, con 50% de supervivencia a 2 años<sup>42</sup>. Este y otros estudios sugieren que la rapamicina puede ejercer un efecto citotóxico en la LMA y, por tanto, contribuiría al control de la enfermedad de base. Más aún, los mismos autores describen que la rapamicina podría tener un efecto protector frente a la reactivación del CMV postrasplante<sup>43</sup>.

Los trabajos pioneros en el campo del AIR se basaron en la depleción T con la doble finalidad de disminuir el riesgo de EICH y favorecer el injerto<sup>44,45</sup>. Wong *et al.*<sup>46</sup> registran una MRT del 55% con una SG y SLE al año del 44 y 37%, respectivamente, en pacientes diagnosticados de hemopatías mieloides sometidos a TNE; 41 y 63% de los pacientes a riesgo desarrollan EICH agudo y crónico, respectivamente. También con ATG, el grupo alemán observa una incidencia de EICHa del 38% y crónico del 37% con 26% de MRT a 1 año en una serie de 21 pacientes con MM sometidos

a TNE; la SG y supervivencia libre de progresión a 2 años es del 74% y 53%, respectivamente<sup>47</sup>.

El CAMPATH-1H también se ha empleado como método de depleción T *in vivo* en el contexto del AIR, siendo el grupo inglés especialmente activo con este tipo de profilaxis. En el contexto del TNE, Lim *et al.* describen una MRT global del 30% en pacientes con síndrome mielodisplásico con una SG y libre de enfermedad del 43 y 41%, respectivamente<sup>48</sup>. Resultados similares en términos de MRT se han descrito en LLC o LNH empleando CAMPATH-1H<sup>49,50</sup>.

En resumen, el uso de AIR ha permitido que pacientes que no se consideraban candidatos a recibir un TNE puedan beneficiarse de este procedimiento. En comparación con el TPH de donante emparentado, en el contexto de AIR, el TNE permitiría disminuir el riesgo de recaída, aunque la MRT continúa siendo el principal problema a largo plazo, con una incidencia, según las series, del 20-35%. Se han desarrollado diferentes AIR y profilaxis de EICH, si bien ninguno de ellos ha mostrado una clara ventaja en cuanto a los resultados a largo plazo, con supervivencias descritas del 30-60%, en función del diagnóstico y las características de los pacientes. Se precisan estudios comparativos para definir el mejor protocolo en función de las características del paciente y de la enfermedad de base.

### Bibliografía

1. Thomas E, Storb R, Clift R, et al. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292: 832-43.
2. Lima M, Champlin R. Unrelated donor hematopoietic transplantation. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 100-34.
3. Hurlley C, Lowe LA, Logan B, et al. National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transpl* 2003; 9: 610-5.
4. Dini G, Cancedda R, Locatelli, et al. Unrelated donor marrow transplantation: an update of the experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Hematologica* 2001; 86: 15-20.
5. Castro-Malaspina H, Harris R, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*, 2002; 99: 1943-51.
6. Flomemberg N, Baxter-Lowe LA, Confer DL, et al. Impact of class I and II high resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004; 104: 1923-30.
7. Winston D, Maziarz R, Chandrasekar P, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-13.
8. Slavin M, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double blind study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1545-54.
9. Xun CQ, Thompson JS, Jeyapalan S, et al. Effect of total body irradiation, busulphan-cyclophosphamide or cyclophosphamide



- mide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft versus host disease in H-2 incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994; 83: 2360-7.
10. Ratanatharathorn V, Nash R, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for graft versus host disease prophylaxis after HLA identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303-14.
11. Weisdorf D, Anasetti C, Antin J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002; 15: 1971-7.
12. McGlave P, Shu X, Wen W, et al. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000; 95: 2219-25.
13. Cornelissen J, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001; 97: 1572-7.
14. Carreras E, Tomás JF, Sanz G, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation as treatment for chronic myeloid leukemia: the Spanish experience. *Hematologica* 2000; 85: 530-8.
15. Radich JP, Gooley T, Sanders JE, et al. Second allogeneic transplantation after failure of first autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation* 2000; 6: 272-7.
16. Tsai T, Goodman S, Sáez R, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapse after an autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 859-63.
17. Yakoub-Agha I, Mensil F, Kuentz M, et al. Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen identical sibling versus human leukocyte antigen matched unrelated donor (10/10) in patients with standard risk hematopoietic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5695-702.
18. Deeg J, Storer B, Slattery J, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1201-7.
19. Finke J, Schmoor C, Lang H, et al. Matched and mismatched allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors using combined graft versus host disease prophylaxis including rabbit ATG. *J Clin Oncol* 2003; 21: 506-13.
20. Duggan P, Booth K, Chaudhry A, et al. Unrelated donor BMT recipients given pretransplant low-dose antithymocyte globulin have outcomes equivalent to matched sibling BMT: a matched pair analysis. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 681-6.
21. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo. *Blood* 2001; 98: 2942-7.
22. Pérez-Simón JA, Arcos MJ, Ritchmon JE, et al. Conventional vs reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation in AML. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 500.
23. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1047-55.
24. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: 2304-12.
25. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-46.
26. Dreger P, Brand R, Milligan D, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 2005; 19: 1029-33.
27. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced intensity conditioning for myeloma: lower non-relapse mortality but higher relapse rates compared to myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109: 3588-94.
28. Sorror M, Maris M, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation after non-myeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004; 104: 961-8.
29. Barón F, Maris M, Sandmaier B, et al. Graft versus tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1993-2003.
30. Pérez-Simón JA, Díez-Campelo M, Martino R, et al. Impact of CD34+ cell dose on the outcome of patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 1108-13.
31. Martino R, Caballero D, Pérez-Simón JA, et al. Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 100: 2243-2245.
32. Pérez-Simón J, Sureda A, Fernández-Avilés F, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006; 20: 542-5.
33. Hegenbart U, Niederweiser D, Sandmaier B, et al. Treatment for acute myelogenous leukaemia by low dose total-body irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444-53.
34. Pérez-Simón JA, Kottaridis P, Martino R, et al. Non-myeloablative transplants with or without CAMPATH-1H: comparison between two prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100: 3121-7.
35. Kröger N, Shaw B, Iacobelli S, et al. Comparison between antithymocyte globulin and alemtuzumab and the possible impact of KIR-ligand mismatch after dose-reduced conditioning and unrelated stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Br J Hematol* 2005; 129: 631-43.
36. Rodríguez R, Parker P, Nademanee A, et al. Cyclosporine and mycophenolate mofetil prophylaxis with fludarabine and melphalan conditioning for unrelated donor transplantation: a prospective study of 22 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1123-9.
37. Flowers M, Traina F, Storer B, et al. Serious graft versus host disease after hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 277-82.
38. Georges GE, Maris MB, Maloney DG, et al. Nonmyeloablative unrelated donor hematopoietic cell transplantation to treat patients with poor-risk, relapsed, or refractory multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 423-32.

39. Maris M, Niederwieser D, Sandmaier B, et al. HLA matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003; 102: 2021-30.
40. Antin J, Kim H, Cutler C, et al. Sirolimus, tacrolimus and low dose methotrexate for graft versus host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood* 2003; 102: 1601-5.
41. Cutler C, Li S, Ho V, et al. Extended follow up of methotrexate-free immunosuppression using sirolimus and tacrolimus in related and unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 3108-14.
42. Claxton D, Ehmann C, Rybka W, et al. Control of advanced and refractory acute myelogenous leukemia with sirolimus based non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Hematol* 2005; 130: 256-64.
43. Marty FM, Bryar J, Browne SK, et al. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Blood* 2007; 110: 490-500.
44. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63.
45. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-6.
46. Wong R, Giralt S, Martín T, et al. Reduced intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years. *Blood* 2003; 102: 3052-9.
47. Kröger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation related mortality. *Blood* 2002; 100: 3919-24.
48. Lim Z, Ho A, Ingram W, et al. Outcomes of alemtuzumab based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. *Br J Hematol* 2006; 135: 201-9.
49. Delgado J, Thomson K, Russell N, et al. Results of alemtuzumab based reduced intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *Blood* 2006; 107: 1724-30.
50. Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes after alemtuzumab containing reduced intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3865-71.

## ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION AFTER REDUCED INTENSITY CONDITIONING AS TREATMENT FOR HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: THE SEATTLE CONSORTIUM EXPERIENCE

H. NAKAMAE<sup>1</sup>, B.M. SANDMAIER<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Fred Hutchinson Cancer Research Center.

<sup>2</sup> University of Washington, Seattle WA (USA)

## The development of nonmyeloablative transplantation in Seattle

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) has been performed worldwide as a curative strategy for hematopoietic malignancies including leukemia and lymphoma. Previously, it had been hypothesized that total ablation of marrow by intensive preparative myeloablative conditioning before HCT largely lead to the cure of hematological malignancies. Therefore, the major purpose of infusion of the donor hematopoietic cells was to rescue patients from lethal hematopoietic toxicity from the intensive conditioning. However, of late, the accumulated data suggest that the reaction of donor-derived immunocompetent cells against the recipient malignant cells, called the graft-versus-leukemia/lymphoma (GVL) effect, is the essence of the curative capability of HCT. To induce GVL effects, donor immune cells need to replace recipient immune cells. However, minimal myelosuppression was sufficient to establish the environment for the donor's hematopoietic cells to exist stably in the recipient. We previously demonstrated that conditioning consisting of low-dose total body irradiation (TBI) of 2 Gy combined with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) as postgrafting immunosuppression can sustain donor chimerism in the preclinical setting with DLA-identical littermates<sup>1</sup>. Based on preclinical studies, a "truly" nonmyeloablative conditioning regimen consisting of 2 Gy TBI (with subsequent addition of a purine analogue, fludarabine 90 mg/m<sup>2</sup> to prevent rejection) was developed by the Seattle group based at the Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)<sup>2</sup>. The feasibility and efficacy of this nonmyeloablative conditioning regimen was evaluated by the Seattle Consortium including FHCRC and several other institutions. Since nonmyeloablative HCT can be offered to patients with advanced age or comorbidities who are not eligible for myeloablative HCT, treatment by nonmyeloablative HCT has spread rapidly throughout the hematopoietic transplant community worldwide. In consequence, the median age of HCT recipients has risen, as the number of nonmyeloablative HCTs has increased since 2000.

## The impact of graft-versus host disease (GVHD) on relapse and non-relapse mortality (NRM) after HCT

There are many debates on the association between GVHD and GVL effects in the literature. However, this issue has not been sufficiently clarified, because the analysis of the relationship between GVHD and GVL effects is very complex. Indeed, some stud-

ies over-estimated the positive impact of mild acute GVHD and of chronic GVHD due to the exclusion of patients who died or relapsed too early. In landmark analyses used by other studies, selection bias impacted results due to exclusion of patients who relapsed or did not survive to the landmark cutoff. Additionally, the effects of the conditioning itself on regression of disease cannot be completely ignored. Therefore, we analyzed the impact of acute and chronic GVHD in patients who received “truly” nonmyeloablative conditioning, whereby the contribution of the conditioning to control disease was minimal. Moreover, in our study, we employed time-dependent logistical regression analyses including data from all patients to avoid bias from selection time points or from not considering patients who died or relapsed early. We investigated GVL effects in 322 patients receiving related or unrelated donor grafts<sup>3</sup>. In the results of this study, grade II to IV acute GVHD had a significant impact only on increased NRM but not on decreased risk of relapse or progression. On the contrary, extensive chronic GVHD was significantly associated with decreased risk of relapse or progression (hazard ratio (HR): 0.4, 95%CI: 0.2 to 0.8,  $p = 0.006$ ) and increased progression-free survival (HR: 0.5, 95%CI: 0.3 to 0.8,  $p = 0.003$ ) without increased NRM. These results suggest that minimizing the potential for developing grade II to IV acute GVHD can lead to better outcome after allogeneic HCT.

### The specificity of stem cell source for type of disease and disease status

HLA-identical related donors as stem cell sources remain preferable to unrelated HLA-identical donors in hematological diseases thus far. The incidence of severe acute GVHD causing NRM is high in unrelated HCT after myeloablative conditioning as compared with related HCT. However, stronger GVL effects may appear in the unrelated setting as opposed to the related setting.

We analyzed the prognosis after nonmyeloablative HCT from HLA-matched related and unrelated donors. HLA-matched related ( $n = 16$ ) and unrelated ( $n = 17$ ) HCTs were performed in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (median age 53.5 years). Seventeen (85%) of 20 patients who had measurable disease at the time of HCT responded, suggesting GVL effects against mantle cell lymphoma. Two-year relapse rate and probability of NRM were 9% and 24%, respectively. Two-year overall survival (OS) and disease-free survival were 65% and 60%, respectively. Two-year OS in related and unrelated donor HCT were 56% and 74%, re-

spectively<sup>4</sup>. The results of analysis of 64 chemotherapy-refractory CLL patients (median age 56 years) has shown that CR rate at 2 years was significantly higher (78% vs. 42%,  $p = 0.005$ ) and relapse/progression rate at 2 years was lower (5% vs. 34%,  $p = 0.08$ ) in unrelated HCT ( $n = 20$ ) than in related HCT ( $n = 44$ )<sup>5</sup>. The point in common among results of HCT for these advanced diseases is that the outcomes after HCT in the unrelated setting were more favorable as compared with the related setting. This implies that GVL effects may be augmented in unrelated HCT and overcome a relapse risk in patients with advanced disease. Furthermore, we analyzed the differences in prognoses among disease status at the time of HCT in 122 AML patients who received nonmyeloablative conditioning consisting of 2 Gy TBI with or without fludarabine. In patients with AML in first CR who received unrelated donor HCT, the prognosis was most favorable. At 2 years, relapse rate and OS in patients with AML in first CR receiving related and unrelated HCT were 50% and 16% ( $p = 0.005$ ), and 44% and 63% ( $p = 0.13$ ), respectively<sup>6</sup>. These data suggest that graft source has a crucial responsibility for disease control even in the early disease status of AML. This information will make our decision of choice of stem cell source more complex when multiple sources are available.

### Comparison of myeloablative and nonmyeloablative conditioning

Presumably, myeloablative HCT has an advantage over nonmyeloablative HCT in protection against disease progression, particularly in the early stage after HCT while waiting for GVL effects occur. However, high incidence of NRM related to the intensive conditioning is still a serious problem as compared to nonmyeloablative HCT. Frequent relapse, however, is more common after minimal intensity conditioning in exchange for decreased incidence of NRM. Therefore, many investigators have modified the intensity of conditioning to explore an optimized conditioning regimen, resulting in the development of many different reduced intensity conditioning regimens. It is also important to address the possibility of adopting nonmyeloablative conditioning for younger recipients without comorbidity to alleviate late toxicity in HCT. In this context, we now address to what extent the intensity of preparative regimens impact outcome after HCT. In the Seattle consortium, we used nonmyeloablative conditioning consisting of fludarabine and 2 Gy TBI in 122 patients with AML, 85% of whom presented with de novo AML. Fifty-eight patients underwent related HCT, and 64 patients unrelated HCT<sup>6</sup>. Based on this study, we conducted a

further analysis to compare nonmyeloablative with myeloablative HCT. Although the study population was small, no significant difference existed in survival rates between nonmyeloablative and myeloablative HCT for patients in first CR compared to those in second CR. Further HCT outcome was retrospectively analyzed in 150 patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or AML transformed from MDS who received myeloablative HCT or nonmyeloablative HCT. Despite the fact that the nonmyeloablative recipients were higher both in the International Prognostic Scoring System and the transplantation-specific comorbidity indices than myeloablative recipients, 3-year OS, PFS and NRM differences were not statistically significant (27% vs. 48%,  $p = 0.56$ , 28% vs. 44%,  $p = 0.60$ , 41% vs. 34%,  $p = 0.94$ )<sup>7</sup>. However, these results were from a retrospective study; to verify these data, we are currently conducting a prospective randomized study comparing myeloablative conditioning to nonmyeloablative conditioning.

### **The influence of composition of the graft and donor chimerism on prognosis**

Although the same nonmyeloablative conditioning regimen is used, the composition of subset cells in the graft and the transition of donor chimerism after HCT vary greatly among recipients. Therefore, we investigated how the composition of cell subsets in the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) influences outcome after nonmyeloablative HCT. In HLA-matched related transplants, a higher absolute number of natural killer (NK) cells in the graft was associated with higher early T-cell chimerism ( $p = 0.03$ ). A higher number of B-cells in the graft was related to a higher incidence of chronic GVHD. Both higher numbers of B-cells ( $p = 0.05$ ) and CD34-positive cells in the graft showed better survival after HCT ( $p = 0.03$ )<sup>8</sup>. On the other hand, in patients who received unrelated donor PBSC, a higher number of grafted CD34 cells was significantly associated with higher levels of day 28 donor T-cell chimerism ( $p = 0.01$ ), rapid achievement of complete donor T-cell chimerism ( $p = 0.02$ ), and mildly associated with lower graft rejection ( $p = 0.14$ )<sup>9</sup>. These results suggest that greater effort is needed to determine the highest possible dose of CD34 in the graft that will improve outcome in unrelated as well as related grafts.

In a nonmyeloablative HCT regimen using fludarabine plus 2 Gy TBI as the preparative conditioning, mixed donor/host chimerism is maintained up to 6 months after HCT. The relationship between transition of chimerism and outcomes after nonmyeloablative HCT is an important issue. We previously dem-

onstrated that higher donor T-cell chimerism on day 28 was a risk for acute GVHD in 45 patients who received related PBSC with nonmyeloablative conditioning<sup>2</sup>. We also showed that early achievement of donor NK chimerism was associated with better PFS, and achievement of full donor T-cell chimerism strongly suppressed progression and relapse after HCT<sup>3</sup>. These data suggest that monitoring of peripheral blood subset chimerism early after HCT will help to identify patients with a risk of grade II-IV acute GVHD, rejection and relapse.

---

### **The development of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)**

As nonmyeloablative HCT can be widely conducted in patients with advanced age or comorbidity, the need to exactly assess risks of NRM derived from co-existing medical conditions has been recognized. It has been known that comorbidity affects planning strategy for therapy and outcome. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to assess NRM risk by assigning weights for chronic conditions according to their relation to mortality rates at 1 year after HCT<sup>10</sup>. We previously reported the utility of CCI to predict NRM in myeloablative and nonmyeloablative HCT<sup>11,12</sup>. However, its usefulness is limited in that some of the comorbidities in CCI are very rare in patients eligible for HCT, and CCI does not include some common comorbidities in HCT. Thus, factors such as psychiatric disturbance, obesity, and infection were integrated to establish the HCT-CI as a new scoring system more sensitive to predict NRM after HCT. By using the HCT-CI, we can predict more accurately OS and NRM in unrelated as well as related donor HCT. The HCT-CI captures 62% of patients with scores  $> 0$  compared with 12% captured with CCI<sup>13</sup>. In high-risk MDS/AML patients with an HCT-CI score of 2 or more, OS and NRM are significantly lower ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.006$ ) in nonmyeloablative patients than in myeloablative patients. These data suggest that nonmyeloablative conditioning can confer a therapeutic benefit on the recipients with more than moderate comorbidities. Currently, we are evaluating the discriminative ability of this new scoring system in multi-institutional clinical trials.

---

### **Prospects for improved outcome after nonmyeloablative HCT**

As more and more nonmyeloablative HCTs are being done, some problems that need to be solved have

come to the forefront. Through the predominant contribution of GVL effects to the cure of hematopoietic malignancies has been elucidated, to what degree the intensity of conditioning impacts the prognosis after HCT remains an unresolved issue. Therefore, the Seattle Consortium is conducting a multi-center Phase III randomized trial comparing myeloablative HCT with 16 mg/kg busulfan and fludarabine or cyclophosphamide to nonmyeloablative HCT with fludarabine/TBI in patients with AML/MDS beyond first remission with less than 5% marrow blasts.

As already noted, acute GVHD was significantly associated with increased NRM. Therefore, to explore the most promising post-grafting immunosuppression regimen to decrease acute GVHD, we are currently performing a multi-center 3-armed randomized trial consisting of combinations of MMF, tacrolimus and rapamycin. Simultaneously addressed is the inevitable issue of how to prevent the exacerbation of opportunistic infections that accompany intensive immune suppression.

In nonmyeloablative HCT, the rate of graft rejection and progression in MDS and myeloproliferative disease (MPD) is still high. Based on preclinical canine studies, we hypothesize that increasing the dose of TBI will promote engraftment in MDS/MPD patients. Thus, in our group a TBI dose-escalating study is under way to decrease the incidence of day-200 HCT failure including graft rejection and/or progression to < 20% in patients with MDS-RA (RS)/MPD and CMML/RAEB-1.

Furthermore, HLA-haploidentical HCT has been attempted to expand the donor pool in various institutes. Currently, we are investigating HLA-haploidentical HCT after nonmyeloablative conditioning with promising early results. In future, to pursue better outcomes after nonmyeloablative HCT, we need to further optimize the procedure to be specific for disease and patient status by including "disease-targeted" therapy such as radiolabeled monoclonal antibodies (e.g. <sup>131</sup>I-labeled anti-CD45 antibody), and using the HCT-CI to determine the appropriate intensity of conditioning, and/or additional maintenance post-HCT.

### Acknowledgments

The authors wish to thank Helen Crawford, Bonnie Larson, and Sue Carbonneau for assistance in manuscript preparation.

### Grant support

This work was supported by grants CA78902, CA18029, and HL36444 of the National Institutes of

Health, Bethesda, MD. Hirohisa Nakamae is funded by the Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan.

### References

1. Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in dog leukocyte antigen-identical littermate dogs given lymph node irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 3048-54.
2. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
3. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1993-2003.
4. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3535-42.
5. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3819-29.
6. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444-53.
7. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, et al. Myeloablative vs. nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20: 128-35.
8. Panse JP, Heimfeld S, Guthrie KA, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell graft composition affects early T-cell chimerism and later clinical outcomes after nonmyeloablative conditioning. *Br J Haematol* 2005; 128: 659-67.
9. Baron F, Maris MB, Storer BE, et al. High doses of transplanted CD34+ cells are associated with rapid T-cell engraftment and lessened risk of graft rejection, but not more graft-versus-host disease after nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005; 19: 822-8.
10. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J & Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47: 1245-51.
11. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood* 2004; 104: 1550-8.
12. Sorror ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant comorbidities. *Blood* 2004; 104: 961-8.
13. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-9.