

## TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

### RESUMEN:

Se hacen breves consideraciones sobre la problemática del trasplante de médula ósea (TMO) para el tratamiento de numerosas enfermedades hematológicas malignas.

Se detallan los diferentes tipos de TMO y se hace un análisis estadístico de la casuística del Hospital Privado que alcanza en este momento a 80 casos con resultados similares a los informados por el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Osea (IBMTR).

Palabras clave: Trasplante de médula ósea.

### SUMMARY

The problem of the marrow bone transplantation (MBT) for the treatment of some malignant hemathologic diseases, is commented.

The different techniques according to the variety of disease are described.

The Hospital Privado experience with 80 marrow bone transplantation realized se far is analyzed. The results are similar to those reported by the International Registry of marrow Bone Transplantations.

Key words: Marrow bone Transplantation.

García, Juan José <sup>1</sup>, Palazzo, Emilio <sup>2</sup>  
Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Privado

El trasplante de médula ósea es una modalidad terapéutica que se utiliza cada vez con más frecuencia para el tratamiento de numerosas enfermedades hematológicas malignas, ciertos errores innatos del metabolismo y algunos síndromes de inmunodeficiencia.

Los progresos en TMO en los últimos 50 años se deben al progreso en diferentes áreas de la medicina como ser:

- a) Mejor definición y comprensión de los complejos de histocompatibilidad mayor en el hombre.
- b) Mejoramiento de las técnicas de cuidados intensivos en pacientes severamente inmunodeprimidos.
- c) Desarrollo de regímenes de condicionamiento para el trasplante con quimioterapia en altas dosis con o sin radioterapia que son intensamente inmunosupresores y mielosupresores.
- d) Desarrollo de las técnicas de criopreservación y manejo in vitro de la médula ósea que han permitido el crecimiento del autotrasplante.

Existen diferentes tipos de TMO:

- 1) Singénico: cuando donante y receptor son genéticamente idénticos. Es el que se realiza entre gemelos.
- 2) Alogénico (TXMO): cuando donante y receptor son de la misma especie, pero genéticamente disímiles. Puede ser que compartan la totalidad o parte de los complejos de histocompatibilidad mayor (HLA) como sucede entre hermanos, o que compartan una parte de éstos, como entre padres a hijos.

Cada vez con más frecuencia se están realizando trasplantes a partir de donantes voluntarios inscritos en bancos de donantes que pueden o no compartir el HLA.

*1 Jefe del Programa de Trasplante de Médula Osea*

*2 Jefe del Servicio de Hematología y Oncología*

3) Autólogos (TAMO): cuando la propia médula ósea del paciente ha sido previamente extraída, guardada en frío (criopreservada) y luego se vuelve a infundir al paciente posterior a la administración de altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia. Actualmente se utilizan cada vez con más frecuencia, células progenitoras de sangre periférica (CPSP) para realizar el trasplante autólogo.

Estas células que normalmente circulan en un número muy reducido pueden ser estimuladas a salir de la médula ósea y circular en mayor número luego de un ciclo de quimioterapia y de factores estimulantes de colonia (CSF). Son reconocidas por medio del anticuerpo monoclonal CD 34 y pueden ser recolectadas por medio de una máquina separadora de células. Luego de recolectadas son criopreservadas de manera similar a la médula ósea, en nitrógeno líquido, donde pueden permanecer por períodos prolongados de tiempo sin gran deterioro de su capacidad de repoblar la médula ósea luego de ser descongeladas y reinfundidas.

Los objetivos de realizar un trasplante autólogo son diferentes. En el trasplante alogénico el objetivo es reemplazar una médula ósea ausente (aplasia medular), defectuosa (talasemia mayor) o enferma (leucemias) por una médula ósea sana, proveniente del donante. Para preparar al receptor se utilizan altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia (condicionamiento) para inmunosuprimir al paciente y evitar así el rechazo del injerto y para eliminar todas las células defectuosas o neoplásicas. Por otro lado, la médula ósea proveniente del donante, una vez que ha prendido y comienza a crecer en el receptor puede reconocer alguna célula maligna residual que haya quedado luego del condicionamiento, la ataca y destruye. Esto es el efecto de injerto contra leucemia. Por lo tanto, en el trasplante alogénico, la lucha contra las enfermedades malignas es a través de dos vías: a) altas dosis de QMT y/o XRT y b) por el mecanismo inmunológico del injerto contra enfermedad maligna.

El objetivo del TAMO es poder administrar altas dosis de QMT con o sin XRT sin tener en cuenta la toxicidad hematológica. En hematología y on-

cología existe una hipótesis: a mayor dosis de QMT mayor destrucción de células malignas. Lo que habitualmente limita el incremento de dosis es la toxicidad a la médula ósea ya que si se excede en cierto nivel de dosis, el paciente puede fallecer en aplasia medular posquimioterapia por destrucción de las células madres encargadas de formar la médula ósea. Si previamente se recogen células madres en frío a -196° C (criopreservación) - donde pueden permanecer bastante tiempo sin alterar su capacidad de volver a formar médula ósea-, luego se pueden administrar altas dosis de quimioterapia al paciente sin tener en cuenta la toxicidad hematológica. Esto ha permitido incrementar la dosis de algunos citostáticos hasta 20 veces. Lo que limita en este caso la intensidad de dosis es la toxicidad en otros órganos (corazón, pulmones, riñones, hígado) por la quimioterapia. En este caso el mecanismo de lucha contra las enfermedades neoplásicas es exclusivamente a través de las altas dosis de quimioterapia.

El programa de TMO del Hospital Privado se inició en 1989 con la realización de trasplantes alogénicos.

Hasta julio de 1997 hemos realizado un total de 80 trasplantes: 50 autólogos con médula ósea y/o CPSP y 30 alogénicos. El número de trasplantes autólogos es siempre superior al de trasplantes alogénicos ya que por un lado las indicaciones del TAMO son más amplias y por otro lado el paciente portador de una patología con indicación de trasplante no siempre tiene un hermano histoiéntico. (Figura 1)

Actualmente se realizan unos 20 trasplantes anuales. En la figura 2 puede verse el crecimiento anual del programa con el número de TAMO y TX-MO que se han realizado cada año.

Las principales indicaciones para TAMO en nuestro centro (ver figura 3) fueron leucemias agudas con un 27 %; un 21 % (11) de los trasplantes fueron por cáncer de mama. Un 19 % de los pacientes autotrasplantados tuvieron otros tumores sólidos (neuroblastoma, tumores de células germinales, cáncer de ovario, sarcoma de Ewing). Las indicaciones para linfomas Hodgkin y no Hodgkin constitu-

---

yeron un 25 %. A nivel del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Osea (GATMO), las principales indicaciones son linfomas Hodgkin y no Hodgkin que corresponden al 43 % de los trasplantes, las leucemias agudas constituyeron el 22 % de las indicaciones y el cáncer de mama el 12 %. La indicación más común para autotrasplante de médula ósea a nivel del IBMTR es sin duda el cáncer de mama con el 42 %; los linfomas Hodgkin y no Hodgkin constituyen el 32 % y las leucemias agudas el 7 %.

Con respecto a las indicaciones para trasplantes alogénicos en nuestro centro, las leucemias agudas constituyen el 56 %, aplasia medular grave el 13 % y leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos el 10 % cada uno. Estos datos coinciden con los del IBMTR en donde el 74 % de los trasplantes fueron por leucemias agudas y crónicas y síndromes mielodisplásicos; en tanto que el 9 % de las indicaciones fueron por patologías no malignas (síndromes de inmunodeficiencias, hemoglobinopatías y trastornos heredados del metabolismo).

En lo que respecta a la mortalidad relacionada al procedimiento (MRT) esta es baja en nuestro centro comparada con el GATMO y el IBMTR, debido a una muy cuidadosa selección de los pacientes que llevó a excluir en nuestro programa a pacientes con patologías avanzadas o con otras alteraciones cardiovasculares, pulmonares, renales, que aumentan el riesgo relacionado al trasplante.

En lo que se refiere a TAMO, ninguno de los pacientes con LMA y con cáncer de mama fallecieron antes de los 100 días del trasplante por causas relacionadas al procedimiento y la mortalidad global a los 100 días del postrasplante es del 4 %. En el IBMTR la MRT por leucemia mieloide aguda es del 8 % para los pacientes trasplantados en primera remisión completa (1º RC) y del 13 % para los trasplantados más tardíamente en el curso de la enfermedad. En tanto, en cáncer de mama es del < 5 % cuando el trasplante se realiza en la situación del adyuvancia. En TXMO la mortalidad global antes de los 100 días postrasplante es del 15 % en nuestro centro. A nivel del IBMTR la mortalidad varía de acuerdo a la patología considerada y a la situación

de la enfermedad.

Nuestros resultados son similares a los informados por el IBMTR: aproximadamente el 57 % de los pacientes sometidos a trasplante alogénico por leucemia mieloide aguda en 1º RC se encuentran vivos y sin evidencia de enfermedad a los 6 años postrasplante; en tanto que 49 % de los sometidos a TAMO por igual patología se encuentran vivos y sin evidencia de enfermedad en igual período de tiempo. La mayoría de estos pueden considerarse curados. Entre el 70 y 80 % de los pacientes con aplasia medular grave sometidos a TXMO están vivos y sin evidencia de enfermedad a los 6 años postrasplante.

Con respecto a los pacientes sometidos a TAMO por cáncer de mama, el 75 % de las pacientes que fueron trasplantadas en situación de adyuvancia por presentar enfermedad localmente avanzada están vivas y sin evidencias de enfermedad a los 5 años postrasplante. Si bien esto parece ser un avance significativo con respecto a los tratamientos anteriores, dadas las características de la enfermedad es necesario esperar más tiempo para demostrar que esto se traducirá en un aumento significativo en la sobrevida de estas pacientes. Los resultados no son tan alentadores para cuando el trasplante se realiza por enfermedad avanzada, es decir metastásica, ya que sólo el 20 % de las pacientes están sin evidencia de enfermedad a los 5 años postrasplante.

Creemos que nuestro programa se ha consolidado en los últimos años y esperamos en un futuro inmediato poder avanzar con el desarrollo de trasplante alogénico con donantes que no sean totalmente histoidénticos, y con técnicas para purgar las CPSP o médula ósea de células contaminantes malignas que puedan ser responsables de recaídas postrasplante en TAMO.

FIGURA 1

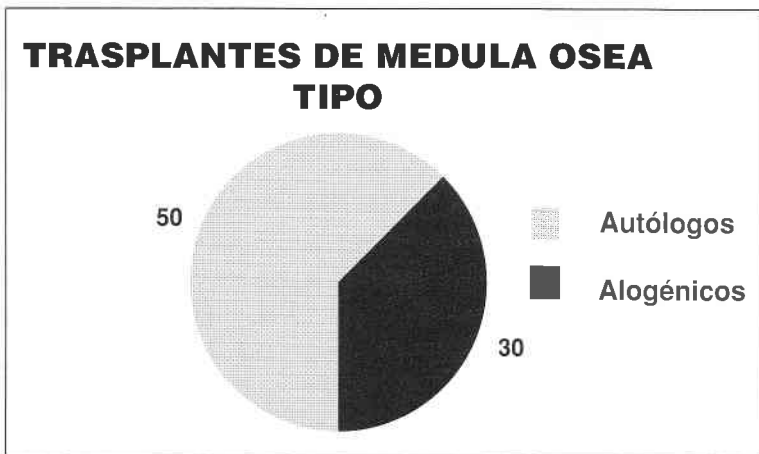


FIGURA 2

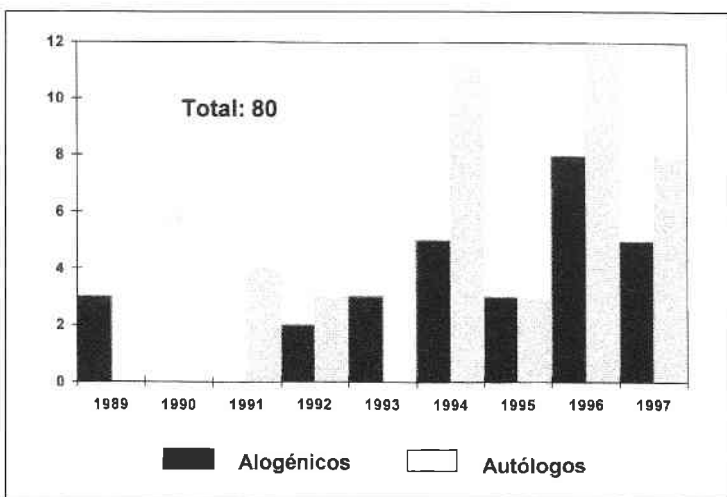


FIGURA 3

<b>TRASPLANTES AUTOLOGOS DIAGNOSTICOS</b>	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	12
CANCER DE MAMA	11
LINFOMAS NO HODGKIN	7
ENFERMEDAD DE HODGKIN	5
MIELOMA MULTIPLE	3
LEUCEMIA LINFATICA AGUDA	2
OTROS TUMORES	10
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>

<b>TRASPLANTES ALOGENICOS DIAGNOSTICOS</b>	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	10
LEUCEMIA LINFATICA AGUDA	6
APLASIA MEDULAR GRAVE	5
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	3
SINDROMES MIELODISPLASICOS	3
LINFOMAS NO HODGKIN	2
MIELOMA MULTIPLE	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>