Resolución Directoral

Nº 061-2015-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 15 de Mayo del año 2015.

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 003348-2015, que contiene el Acta de Reunión para la Aprobación de Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, de fecha 12 de marzo del 2015 el Informe N° 081-2015- GRLL-GGR-GRSS-IREN/NORTE-DCC-S-NORM, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE, mediante el cual se alcanza y solicita la aprobación de las **"VEINTICUATRO GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE MEDICINA ONCOLOGICA "**, y:

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y

difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor- Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, el Departamento de Control del Cáncer, a través del Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos, mediante Informe Nº 081-2015-GRLL-GGR-GRSS-IRENNORTE-DCC-S/NORM, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica: Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva, Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico; Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2: Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon; Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple; Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno; Guías de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda; Guía Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago, Guía Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino; Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal; Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda; Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico; Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS): correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Que, según el Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN, la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicio Oncológico del INEN, concluye que el IREN Norte, al establecerse como Instituto Hermano del INEN, estaría en la facultad de adoptar las Guías de Práctica Clínica Institucional.

Que, mediante Acta de Reunión de fecha 12 de Marzo del 2015, se acuerda aprobar con Resolución Directoral del IREN Norte las 24 guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Así mismo, cabe señalar que la difusión de las Guías de Práctica Clínica será notificada mediante archivo magnético, en cumplimiento a lo señalado en el numeral 4.1.1 del Artículo 4º del Decreto Supremo Nº 009-2009-MIMAN, sobre Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: APROBAR, Las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica:

1. Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva,
2. Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico;
3. Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello;
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular;
5. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas;
6. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario;
7. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2:
8. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon;
9. Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas;
10. Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple;
11. Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno;
12. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda;
13. Guía de Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional;
14. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta;
15. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama;
16. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago,
17. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino;
18. Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal;
19. Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria;
20. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda;
21. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda;
22. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos;
23. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico;
24. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS):

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad y Control del Servicio Oncológico- Departamento de Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
ETA
LMLM

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Mario Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE "Dr. Luis Pinillos Ganoza"

Distribución:

Departamento de Cirugía Especializada.	(01)
Departamento de AER y SAD	(01)
Dpto. de Control del Cáncer	(01)
Dpto. de Atención medico Especializada.	(01)
Dpto. de Enfermería	(01)
Servicio de Normatividad	(01)
Unidad de Informática	(01)
Oficina de Asesoría Legal	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRACTICA CLINICA PARA EL TRANSPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS

TRUJILLO-PERU

2015

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. EDUARDO TORRES ARMAS
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

CONTENIDO

1. FINALIDAD 1

2. OBJETIVO 1

3. AMBITO DE APLICACIÓN 1

4. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR 1

5. CONSIDERACIONES GENERALES 1

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS 1
5.2 CONCEPTOS BÁSICOS 2
5.2.1 Trasplante de Precursores Hematopoyéticos 2
5.2.2 Tipos de Trasplante Hematopoyético 2
5.2.3 Factores de riesgo para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos 4
5.2.4 Indicaciones para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos 5

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 45

6.1 PROCESO DE OBTENCIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS 45
6.1.1 Selección y Evaluación de Donante (Tph Alogénico y Receptor) 45
6.1.2 Obtención de los Precursores Hematopoyéticos 50
6.1.3 Manipulación del Inoculo 52
6.1.4 Conservación de Los Precursores Hematopoyéticos 53
6.1.5 Acondicionamiento 53
6.1.6 Infusión de los Progenitores 56
6.1.7 Fase Aplásica 56
6.1.8 Recuperación Hematológica 56
6.1.9 Reconstitución Inmune 56

6.2 COMPLICACIONES 56
6.2.1 Fallo del Implante 56
6.2.2 Alteraciones Gastrointestinales 56
6.2.3 Cistitis Hemorrágica y Disfunción Renal 57
6.2.4 Síndrome de Obstrucción Sinusoidal del Hígado 57
6.2.5 Otras complicaciones de origen Endotelial 59
6.2.6 Neutropenia Febril 61
6.2.7 Enfermedad Injerto contra Huésped Aguda 62
6.2.8 EICH crónico 65
6.2.9 Complicaciones Pulmonares tardías 67
6.2.10 Síndrome Linfoproliferativos Post-Tph 67
6.2.11 Complicaciones Neurológicas 68
6.2.12 Reacciones Psicológicas y alteraciones Psicopatológicas 68
6.2.13 Complicaciones tardías 68
6.2.14 Segundas Neoplasias 68

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 68

GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

1. FINALIDAD

Esta guía está dirigida a los médicos especialistas y otros profesionales de salud involucrados en el proceso del trasplante de precursores hematopoyéticos con la finalidad de uniformizar los criterios de selección y manejo de los pacientes sometidos a este procedimiento.

2. OBJETIVO

2.1 Describir las indicaciones de auto PH y aloTPH para las neoplasias hematológicas más frecuentes y tumores sólidos tributarios de esta modalidad terapéutica.

2.2 Describir las recomendaciones terapéuticas estándar para las distintas etapas del TPH incluyendo sus complicaciones.

3. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía es aplicable a todos los establecimientos de salud públicos, dependientes del Ministerio de Salud que estén debidamente acreditados para realizar el procedimiento de trasplante de precursores hematopoyéticos.

4. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

5. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

a) **Trasplante de Precursores Hematopoyéticos (TPH):** Procedimiento terapéutico en el que se sustituye la médula ósea defectuosa por causas neoplásicas o no neoplásicas, por progenitores hematopoyéticos en un paciente previamente acondicionado para recibir el injerto.

b) **TPH autólogo:** Procedimiento que utiliza los progenitores del propio paciente

c) **TPH alogénico:** Procedimiento que utiliza los progenitores de un donante sano compatible.

d) **Precursores hematopoyéticos:** Son las células madre a partir de las cuales se generan las líneas celulares sanguíneas. Los TPH pueden realizarse de tres distintas fuentes de progenitores: médula ósea, sangre periférica y sangre de cordón umbilical.

e) **Acondicionamiento mieloablativo:** Régimen de tratamiento antineoplásico que busca eliminar células tumorales y hematopoyéticas, crear espacio medular para los nuevos progenitores a infundir e inmunosuprimir al paciente para evitar el rechazo del injerto.

f) **Acondicionamiento de intensidad reducida:** Terapia que consiste en la administración de potentes inmunosupresores que facilitan el implante y la progresiva sustitución de la hematopoyesis del paciente por la del donante, todo ello sin producir una ablación medular irreversible teóricamente.

g) **Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA):** El sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) está formado por dos cadenas de ADN de 4 mega bases localizadas en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Las moléculas codificadas por los genes de esta región son fundamentales, entre otras, para la inmunidad innata y para el sistema inmune antígeno-específico.

h) **Irradiación corporal total (ICT):** Administración de radioterapia a todo el organismo y a dosis supraletal, que como parte del acondicionamiento del receptor de TPH se administra en combinación con quimioterapia.

i) **Movilización de Precursores Hematopoyéticos:** Liberación de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea hacia la sangre periférica para su posterior colecta.

j) **Colecta de Precursores Hematopoyéticos:** Recolección selectiva de progenitores que previamente han sido inducidos a movilizarse con citoquinas, a través del procedimiento de aféresis.

k) **Crio preservación:** Proceso de conservación de los precursores hematopoyéticos a bajas temperaturas. Preferentemente en N_2 en fase gaseosa (-156°C) o líquida (-196°C).

5.2 CONCEPTOS BÁSICOS

5.2.1 TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Procedimiento médico terapéutico que busca sustituir la médula ósea defectuosa parcial o totalmente, insuficiente o neoplásica por una normal procedente de un donante sano mediante quimioterapia intensiva y una intensa inmunosupresión (TPH alogénico). También permite la administración de quimioterapia a altas dosis al evitar una mielo supresión prolongada o irreversible mediante la administración de progenitores hematopoyéticos de rescate del propio paciente (TPH autólogo).

5.2.2 TIPOS DE TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Trasplante autólogo (auto TPH):

El auto TPH tiene como objetivo el dar dosis de tratamiento más altas que las convencionales y que producirían aplasia medular, y posteriormente rescatar la hematopoyesis con la re infusión de células precursoras hematopoyéticas que son obtenidas del propio paciente estando idealmente sin enfermedad o con mínima enfermedad tumoral en la médula ósea. Las principales indicaciones son los linfomas

después de recaídas sensibles a quimioterapia y pacientes con mieloma múltiple en remisión.

Trasplante alogenéico (alo TPH)

Las células precursoras hematopoyéticas son obtenidas de otro individuo diferente al paciente. Además de permitir la administración de altas dosis de quimioterapia rescatando la hematopoyesis con precursores hematopoyéticos, permite recambiar el sistema inmune que ha fallado en la vigilancia antitumoral, por un nuevo sistema inmune de otro individuo con la esperanza de que se haga cargo de la neoplasia residual.

Las principales indicaciones son leucemia mieloide agudas de riesgo intermedio o alto riesgo en primera remisión, leucemia linfática aguda de muy alto riesgo, leucemias agudas en remisiones posteriores luego de recurrencia quimio sensible, y leucemia mieloide crónica (LMC) que no responda adecuadamente a inhibidores de tirosina kinasa orales.

Hay distintos tipos de donante para alo TPH, siendo el ideal el donante hermano HLA compatible:

• **Donante hermano HLA compatible**: un cuarto de los pacientes tiene un hermano HLA compatible en los antígenos HLA A, B, DR (HLA 6/6). Este es el TPH alogenéico que tiene menor mortalidad asociada al trasplante y por lo tanto mejores resultados en sobrevida.

• **Donante voluntario no emparentado (DNR)**: como alternativa para los pacientes que no disponen de un hermano HLA 6/6 compatible, se crean bancos de donantes voluntarios que generosamente donan sangre para estudiar y almacenar su HLA o código de histocompatibilidad.

En caso de ser requeridos por algún paciente en cualquier parte del mundo, acuden a su Centro de Donación donde se colectan sus células precursoras hematopoyéticas que son posteriormente enviadas e infundidas en fresco al paciente. Hay aproximadamente 20 millones de donantes voluntarios no relacionados registrados en el Bone Marrow Worldwide file (www.bmdw.org).

• **Donante sangre de cordón umbilical (CU)**: después del parto se obtiene sangre residual del cordón umbilical que es rica en TPH. Se estudia el HLA y almacena congelada.

Es una alternativa para pacientes que no tienen hermanos HLA compatibles y requieren un TPH. El trasplante de cordón permite recibir rápidamente al injerto (antes de un mes, comparado con 2 a 3 meses del TPH de adultos no relacionados), no tiene riesgos para el donante. Además tiene una menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), por lo tanto es una buena alternativa cuando no se dispone de un donante no relacionado.

• **Donante haploidéntico**: El donante familiar (padres o hermanos) con los que se comparte un haplotipo definido por baja, intermedia o alta resolución, puede ser considerados como donantes de precursores hematopoyéticos en un tipo de trasplante que infundirá estos precursores sin linfocitos del donante para bajar el riesgo de EICH. La actividad NK se considera en algunos protocolos como criterio de selección del donante.

5.2.3 FACTORES DE RIESGO PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

Los principales factores de riesgo son la enfermedad del paciente y su respuesta a tratamientos previos, la edad del paciente y el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. En los alo TPH es muy importante la histocompatibilidad (HLA) y la combinación de sexo entre donante y receptor. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) aumenta, y por lo tanto disminuye la sobrevida en etapas avanzadas de la enfermedad, aumento de la edad del paciente, mayor tiempo entre diagnóstico y trasplante, disparidad en histocompatibilidad, receptor hombre y donante mujer.

Edad

Si bien es más importante la edad biológica que la cronológica, este factor no es fácil de objetivar, por lo tanto es importante considerar edades límites en la evaluación general. Las recomendaciones de guías americanas y europeas [1] consideran la realización de autoTPH hasta los 70 años. En algunos pacientes, en muy buenas condiciones generales, pudiera considerarse autoTHP hasta los 75 años. En aloTPH se considera hasta los 55 años para condicionamientos mielo ablativos y en pacientes sobre 55 años en buenas condiciones se puede considerar el trasplante con condicionamiento no mielo ablativo. En estos últimos se observa una menor tasa de enfermedad injerto contra huésped (EICH) y menor MRT, pero un aumento de recaídas con una similar sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG)[2, 3].

Un estudio Japonés comparó la MRT de pacientes menores de 50 años (n=5147) o mayores de 50 años (n=398) tratados con aloTPH y condicionamiento mielo ablativo [4]. El seguimiento medio fue de 1208 días y la mortalidad a 100 días fue de 12 versus 17%. La MRT a un año fue de 23 versus 35% y la sobrevida global a 4 años fue de 53 versus 36% respectivamente.

Farag et al. Comparó la sobrevida de pacientes < 50 años (n=262) versus > 50 (n=51) años tratados con aloTPH con condicionamientos sin radioterapia en un centro americano entre 1984 y 2005. Las sobrevidas medias de cada grupo fueron 35 (18-49) y 53 (50-66) años. En el grupo de pacientes de bajo riesgo (LMA CR1 y LMC fase crónica) no hubo diferencia en la sobrevida global entre menores y mayores de 50 años (sobrevida a 3 años 60 versus 53%, p=NS)). En los pacientes de alto riesgo (todas las otras indicaciones que no eran de bajo riesgo) los pacientes menores de 50 años tuvieron una tendencia a mejor sobrevida (37 versus 27%, p=0.06)[5].

En los datos del Center for International Blood and MarrowTransplantResearch (CIBMTR) de trasplantes realizados en todo el mundo entre 1990 y 2006, un 50% de los autoTPH se han realizado en pacientes mayores de 50 años, y el 20% sobre los 60 años; en aloTPH el 45% se ha realizado sobre los 40 años, y el 25% sobre los 50 años. Cabe destacar que este registro considera la mayoría de los Centros de Trasplante del mundo de lugares más y menos desarrollados.

Histocompatibilidad

El trasplante con donante no relacionado ha demostrado beneficios similares al uso de donantes relacionados, con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad asociada al trasplante comparado con el aloTPH de hermano compatible. Este tipo de trasplante debe ser realizado como alternativa para los pacientes sin donante hermano compatible en centros con alta experiencia en trasplante alogénico.

Un estudio prospectivo de casos y control en pacientes con leucemia mieloide crónica, comparó 2464 pacientes que recibieron un trasplante alogeneico con donante no relacionado, versus 450 pacientes con donante hermano HLA compatible [6]. Este estudio demostró que no había diferencia en SG o SLP a 5 años entre los dos grupos. En pacientes menores de 30 años la sobrevida de trasplante con donante relacionado versus no relacionado era 68 versus 61%; entre 30 y 40 años fue de 67 versus 57% y sobre 40 años, 57 versus 46%.

Otros factores

Es importante considerar también el nivel socio-cultural del paciente y su capacidad para adherir a un seguimiento intenso en el período post-trasplante, en que muchas complicaciones se asocian a la suspensión de tratamientos, a la no regularidad en los controles o a la consulta tardía ante la aparición de síntomas.

Los pacientes deben tener una evaluación pre-trasplante por psiquiatra para confirmar que el paciente está en condiciones psicológicas para este procedimiento intenso, y que adherirá a las indicaciones posteriores. De igual manera, es importante la evaluación por asistente social, que evalúe que el paciente contará con los recursos, apoyo social y familiar para seguir adecuadamente las indicaciones, controles y tratamientos post-trasplante.

En el período post-trasplante el paciente debe permanecer cercano al Centro de Trasplante, sobre todo después del aloTPH, y debe ser controlado por el tratante de trasplante mientras esté con inmunosupresión.

5.2.4 INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

a. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA

El trasplante de precursores hematopoyéticos tiene un rol importante en el tratamiento de pacientes adultos con LLA. A pesar de la existencia de varios estudios prospectivos evaluando TPH, la indicación para pacientes en primera remisión completa aún no está definida [7, 8]. Las ventajas de TPH (corta duración de tratamiento, resultados favorables en algunos estudios) debe ser contrapesado con las desventajas evidentes (morbimortalidad, complicaciones tardías) y evaluadas en relación al resultado de terapias convencionales y dirigidas que son cada vez más efectivas. El punto de discusión actualmente es si un paciente adulto que tiene donante emparentado compatible debe someterse a TPH o sólo deben hacerlo aquellos con factores de riesgo específicos.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES MÁS FRECUENTESEN LLA

t/r	Alteración molecular	Frecuencia %		Características
		N	A	
t(1;19)	Fusión E2A/PBX1	5-6	3	Muy mal pronóstico (más en adultos), hiperleucocitosis en niños, afección SNC, pre-B con marcadores mieloides.
t(9;22)	Fusión BCR/ABL	3-5	20-40	Muy mal pronóstico (más en adultos), hiperleucocitosis, marcadores mieloides, mayor edad, pre-B
t(4;11) r11q23	Fusión MLL/AF4	2-3	3-6	Muy mal pronóstico, hiperleucocitosis, predominio en lactante y niño pequeño, pro-B
t(8;14) (*)	Fusión MYC/IgH	1-2	2-4	Mejor pronóstico con tratamiento intensivo, predominio masculino, hiperleucocitosis, afección extramedular
r14q11	HOX11, HOX11L2/TCRδ	3-4	6	Pronóstico intermedio (poca experiencia en adultos), predominio masculino, hiperleucocitosis, afección extramedular
r7q34	TAL1/TCRβ	3	2	
t(12;21)	Fusión TEL/AML1	20-25	1-2	Pronóstico favorable (poca experiencia en adultos.

(*) Otras translocaciones: t(2;8) y t(8;22), r: re arreglos, t: translocación

FACTORES PRONÓSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO LLA no Phi

Son pacientes de alto riesgo los que presenten uno o más factores desfavorables

Factores pronósticos desfavorables
Edad mayor de 35 años
Hipodiploidías
Rearreglos MLL
Recuento Leucocitos B: ≥30 x 10^9/L
Recuento Leucocitos T: ≥50 x 10^9/L
Falla a la inducción de 4 semanas
EMR positiva luego de 1era consolidación

INDICACIÓN DE TRASPLANTE

La mayor parte de grupos europeos de estudio definen la indicación de TPH en pacientes adultos con factores pronósticos desfavorables asociados a una posibilidad de sobrevida menor del 40% sólo con quimioterapia[9]. Se consideran como alternativas tanto TPH relacionado y no relacionado. Los modelos pronósticos difieren así como el límite de edad para cada uno.

La presencia de enfermedad mínima residual (EMR) luego de la quimioterapia de consolidación constituye una importante nueva indicación de TPH. Con respecto al valor de EMR, no está estandarizado el punto de corte de la misma para evaluar el cambio de la conducta terapéutica.

Existe en general consenso en que todos los pacientes en segunda remisión completa o posteriores son candidatos a TPH. Esto incluye recaída molecular, definida como la reaparición de EMR por encima de 0.01%.

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE EMPARENTADO HLA-IDENTICO

La sobrevida en primera remisión completa en adultos luego de TPH alogénico emparentado es de 48-49%. La tasa de recaídas y mortalidad relacionada al trasplante varía entre 25-30%. Aunque la MRT está fuertemente relacionada con la edad, el límite superior ha ido incrementándose progresivamente en los últimos años hasta 50-55 años. La sobrevida luego de TPH para pacientes en segunda remisión completa se encuentra alrededor del 29-34% y aquéllos con enfermedad avanzada con buena respuesta parcial alrededor de 15-18%, todo esto debida fundamentalmente a la tasa de recaídas [10, 11].

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE NO RELACIONADO (TPH NR)

Sólo tercera parte de los pacientes tienen un donante emparentado compatible. La sobrevida para TPH No relacionado en primera remisión completa se encuentra en 42-45%, presentando una menor tasas de recaídas pero una mayor mortalidad relacionada al procedimiento (alrededor del 32%) en comparación con TPH emparentado [10, 11].

Se debe aclarar que las series de pacientes con TPH NR generalmente comprenden pacientes seleccionados de alto riesgo. En segunda remisión completa la sobrevida a largo plazo es del 28% y en paciente con enfermedad avanzada del 11%, debido a la alta tasa de recurrencias, pero particularmente una muy alta tasa de mortalidad del 43-48%[10].

Debido a las mejoras sustanciales en el manejo de soporte y mejor selección de donantes actualmente los resultados pueden ser considerados equivalentes a los alcanzados con TPH emparentado.

TRASPLANTE AUTÓLOGO

De acuerdo a los estudios publicados a la fecha la sobrevida global de los pacientes que reciben TPH autólogo en primera remisión completa es del 42%. El principal problema es la alta tasa de recaídas que supera el 50%. La intensidad del tratamiento pre-trasplante tiene impacto en los resultados de TPH autólogo, debido a que está directamente relacionado a la reducción de la carga tumoral. El TPH autólogo puede ser una opción en pacientes con EMR negativa. La terapia de mantenimiento luego de TPH es una conducta recomendada (ej. 6-MP y MTX, Imatinib especialmente en pacientes con EMR previo al trasplante).

Los estudios prospectivos en general no han mostrado diferencia significativa para quimioterapia versus TPH autólogo, algunos incluso menor sobrevida para TPH. La mayoría de estudios comparativos muestran inferiores resultados para TPH autólogo versus alogénico[12].

COMPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y TPH

Varios grupos diseñaron estudios prospectivos comparando quimioterapia con TPH. Los resultados en general varían de acuerdo al esquema de quimioterapia "convencional" empleado y si los pacientes randomizados a TPH realmente lo recibieron a pesar de tener donante compatible. La mayoría de estudios no muestran ventajas de sobrevida en el grupo de pacientes que tienen donante compatible en general, sin embargo el subgrupo de alto riesgo con donante parecen tener mejor pronóstico con TPH[1].

El grupo ECOG/MRC reportó resultados agrupando pacientes de acuerdo a la presencia o no de donante compatible (los que no lo tenían recibieron randomizadamente auto-TPH o QT). Una característica particular fue que se incluyó como factor de riesgo la edad >35 años. Los pacientes de riesgo estándar fueron por definiciones menores de 35 años sin factores pronósticos adversos. Los pacientes Phi (-) con donante tuvieron mejor sobrevida (53%) comparado con aquellos sin donante (45%) fundamentalmente debido a una menor tasa de recurrencia. La diferencia fue particularmente evidente en el riesgo estándar (SG 62 vs. 52%) pero no en el alto riesgo (41 vs. 35%)[12]. La tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue del 20% incluso en los pacientes jóvenes de riesgo estándar y hasta 39% en los mayores de alto riesgo. De este reporte se pueden concluir dos cosas:

- Los resultados para TPH son mejores en pacientes jóvenes
- En pacientes mayores de alto riesgo los resultados son igual de desfavorables con quimioterapia o TPH.

Es probable que los resultados con quimioterapia óptima sean igual de buenos o mejores que con TPH en pacientes jóvenes de riesgo estándar, como se ha demostrado en estudios pediátricos. Para pacientes mayores con alto riesgo los resultados desfavorables encontrados hasta el momento enfatizan la necesidad de mejorar los regímenes de acondicionamiento y reducir la morbilidad pre-trasplante y la mortalidad relacionada al TPH.

TRASPLANTE HAPLOIDENTICO

La experiencia con trasplante haploidéntico está restringida a pacientes pediátricos en los que esta modalidad puede considerarse en caso de urgente necesidad de TPH y falta de donante emparentado convencional.

En adultos la modalidad es considerada experimental y debe ser restringida a centros especializados y estadios avanzados de enfermedad, preferiblemente dentro de ensayos clínicos.

TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL

La experiencia en trasplante con cordón umbilical proviene fundamentalmente de pacientes pediátricos. En adultos la dosis limitada de células es uno de los mayores obstáculos. Sin embargo en pacientes jóvenes puede considerarse como una alternativa válida si está disponible[13].

ACONDICIONAMIENTO

No existe un régimen de acondicionamiento estándar en LLA. La mayoría de regímenes se basan en irradiación corporal total (TBI). La dosis habitual es de 12 Gy. Generalmente se combina TBI con Ciclofosfamida a altas dosis o VP16. Un reciente análisis del registro de EBMT no mostró diferencias en resultados en primera remisión completa con TBI/VP16 y TBI/Cy. En segunda remisión la combinación TBI/VP16 se asoció a menor tasa de recaídas[14]. Resultados marcadamente inferiores se han obtenido con regímenes preparativos basados en busulfán respecto a TBI. Con regímenes de intensidad reducida un tercio de los pacientes pueden sobrevivir si el trasplante es efectuado en primera remisión completa[15].

ROL DEL MONITOREO DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POST TPH

Luego del TPH la evaluación regular del quimerismo y la EMR muestra el curso individual de la enfermedad. Los resultados de TPH están influenciados por el estado de EMR antes y después del mismo. En pacientes Phi (+) está demostrado que los pacientes que responden rápidamente a Imatinib tienen una sobrevida significativamente superior[16].

La sobrevida de pacientes con elevada EMR antes del TPH es pobre. Por ello el estado de EMR antes y después del TPH debe ser considerado para decidir

algún tratamiento adicional del que podría beneficiarse el paciente con el objetivo de reducir la carga tumoral o prevenir recaídas respectivamente.

ROL DE QUIMIOTERAPIA O TERAPIA CELULAR ADICIONAL POST TPH

En recaídas tempranas, preferentemente moleculares, los tratamientos inmunológicos como la reducción de la profilaxis para EICH y/o la aplicación de linfocitos del donante son alternativas interesantes a considerar para prevenir recaída. En pacientes Phi (+), el tratamiento post TPH con inhibidores de tirosina quinasas -de inicio o a la detección de EMR- parece ser una estrategia adecuada.

TPH EN LLA PHI (+)

Debido a los pobres resultados con quimioterapia intensa, TPH es el tratamiento de elección. La sobrevida luego de TPH alogénico en primera remisión completa varía entre 27-65%[17]. La tasa de recaídas es mayor en general que en los pacientes Phi (-) y el pronóstico esta oscurecido por la tasa de mortalidad debido a la alta media de edad de estos pacientes.

Los resultados están fuertemente relacionados con el nivel de EMR antes, después de TPH y con el uso de inhibidores de tirosina quinasas como parte de la estrategia post-TPH.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos no sólo se utilizan para identificar pacientes del alto riesgo que se beneficiarían de TPH. Existen los que nos permiten estimar el riesgo de TPH por si mismo, como la edad del paciente, características del donante, grado de compatibilidad, etc. Aparte de la edad, los scores de comorbilidades nos pueden ayudar en la toma de decisiones con respecto a la indicación de TPH y la intensidad del acondicionamiento.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LLA

Los datos actuales permiten sugerir las siguientes estrategias:

- **PACIENTES DE RIESGO ESTANDAR:** En primera remisión completa la quimioterapia no es inferior a las estrategias con trasplante.

- **PACIENTES DE ALTO RIESGO:** Consideramos como opción terapéutica la indicación de trasplante alogénico como terapia complementaria en RC1 idealmente dentro de los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y luego de alcanzar remisión en pacientes con recaída. Es controversial la indicación de TPH complementario en pacientes con RC1 que tienen EMR negativa luego de la consolidación.

- **PACIENTES LLA PHI:** TPH alogénico es el tratamiento complementario de elección luego de alcanzar remisión completa morfológica. Los resultados dependen del estado de EMR previo y posterior al trasplante.

- **PACIENTES EN RECAIDA:** Todos los pacientes en RC2 deberían ser sometidos a TPH alogénico. De no contar con donante emparentado considerar opción de otras fuentes de progenitores (ej. cordón umbilical).

b. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es un desorden clonal heterogéneo de células precursoras hematopoyéticas que pierden la habilidad de diferenciarse normalmente y de responder a los reguladores normales de proliferación. La LMA es la leucemia más común de los adultos, con una incidencia anual de aproximadamente 2.4 casos por 100 000 hasta la sexta década de la vida e incrementándose a 16-18 casos en la sétima década [1]. La edad media de presentación es aproximadamente 68 años pero la mayor cantidad de datos en el tratamiento de LMA se refieren a pacientes jóvenes (menores de 60 años). Por tanto, la mitad o más de los pacientes con ignorados en los protocolos de tratamiento, reportes en revistas científicas y reuniones científicas.

El tratamiento inicial es con quimioterapia en busca de la remisión. El plan de tratamiento comprende una fase de inducción a la remisión en búsqueda de lograr la remisión completa de la enfermedad y una fase de post-inducción o consolidación que busca desaparecer o disminuir la enfermedad residual.

La quimioterapia de inducción logra remisión completa en el 60 a 80% de los casos menores de 60 años. Posteriormente se administra la terapia consolidativa para prevenir la recaída. La terapia post-remisión puede realizarse con quimioterapia de dosis intensa o con trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). El TPH es una modalidad de terapia de consolidación que en general es utilizada luego de 2 o 3 cursos de quimioterapia.

Para determinar que pacientes se benefician del TPH se debe definir el grupo pronóstico al que pertenecen de acuerdo a los factores citogenéticos, moleculares y de respuesta a quimioterapia. Actualmente están clasificados en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto riesgo.

El 40-50% de pacientes tienen cariotipo normal y caen en el grupo de pronóstico intermedio, este grupo resulta ser bastante heterogéneo con pacientes que pertenecen realmente a un grupo de mayor riesgo y otros de buen pronóstico. En estos casos los factores moleculares permiten definir nuevas entidades biológicas. Así la evaluación de mutaciones en C-KIT, NPM-1, CEBPA y FLT3 recategorizan a muchos pacientes pertenecientes al grupo de riesgo intermedio y bajo [2,3,4]

CATEGORÍAS DE RIESGO BASADAS EN ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y MOLECULARES EN LMA

RIESGO	CITOGENETICA	ANOMALIAS MOLECULARES
BAJO RIESGO	inv(16) o t(16;16) t(8;21) t(15,17)	Citogenética normal con mutación NPM1 o CEBPA en ausencia de FLT3-ITD.
RIESGO INTERMEDIO	Citogenética normal +8 t(9;11) Otras alteraciones no definidas	t(8;21), inv(16), t(16;16) con mutación de c-KIT.
ALTO RIESGO	Cariotipo complejo (más de 3 anomalías cromosómicas) -5, 5q-,-7,7q- 11q23- no t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Citogenética normal con mutación FLT3-ITD

TRASPLANTE AUTÓLOGO

Los datos clínicos disponibles indican que la mayor sobrevida libre de enfermedad se logra cuando las células son colectadas luego del segundo o tercer curso de quimioterapia.

En principio el trasplante autólogo tiene varias ventajas teóricas sobre el alogénico:

- No se requiere donante compatible.
- No hay riesgo de complicaciones por enfermedad injerto contra huésped (EICH).
- El período de convalecencia es corto y de manejo más sencillo.
- La reconstitución inmune es más rápida y completa.
- El trabajo médico y de enfermería es menos complejo.

Sin embargo hay tres desventajas fundamentales:

- La tasa de recaídas es mucho más alta, probablemente por falta de efecto injerto contra huésped y la contaminación del injerto con células leucémicas.
- Habitualmente hay dificultades en colectar suficientes células progenitoras.
- En leucemia de alto riesgo el rol de TPH autólogo es mínimo debido al mal pronóstico por la conducta agresiva de la neoplasia.

En general, los resultados del TPH autólogo para LMA han permanecido sin alteraciones en los últimos 10 años. Se ha reportado una reducción en la mortalidad relacionada a trasplante (MRT) probablemente por las mejoras en

la terapia de soporte. La sobrevida libre de enfermedad se encuentra entre 40-50% a los 3 años.

Los datos del registro del grupo Acute Leukemia Working Party (ALWP) desde 1996 al 2001, reportan resultados de 2100 pacientes sometidos a TPH autólogo en primera remisión completa con los siguientes resultados a 5 años: SLE: 43%, SG: 51%, MRT: 9%.Estos resultados son alentadores tomando en cuenta que esta alternativa terapéutica puede ser ofrecida a pacientes mayores de 65 años. El TPH autólogo puede ofrecer segundas remisiones de larga duración en el 25-30% de los pacientes con LMA en recaída que logran remisión. Lamentablemente la baja tasa de mortalidad se ensombrece por la alta tasa de recaídas posteriores con esta modalidad [5].

El uso de TPH autólogo se ha dejado de lado en los últimos años básicamente por el hecho que no se han logrado mejoras en los métodos para reducir las tasas de recaída posteriores. Algunos centros continúan utilizándolo utilizando injertos purgados. Sus resultados en general son superiores a los de progenitores sin purgar. Sin embargo, debido a que nunca ha habido un estudio randomizado al respecto, la mayoría de expertos son escépticos respecto a usar esta modalidad.

Adicionalmente a lo mencionado otro obstáculo al TPH autólogo es que no más del 50-60% de los pacientes con indicación del mismo llegan a realizárselo fundamentalmente debido a recaídas tempranas o falta de colecta de progenitores.

Actualmente el TPH autólogo es una posibilidad de tratamiento complementario de consolidación en pacientes menores de 60 años con riesgo intermedio y en aquéllos pacientes con LMA-M3 que han logrado una segunda remisión molecular

TRASPLANTE ALOGÉNICO

En los últimos 20 años miles de pacientes se han curado de LMA gracias al TPH alogénico. En los últimos 10 años la información médica recopilada es clara en señalar que:

- Los resultados con TPH no relacionado han mejorado y lo continúan haciendo.
- Los resultados de trasplante con cordón umbilical son equivalentes a TPH no relacionado de progenitores medulares.
- El límite de edad persiste como inconveniente, sin embargo cada vez se consideran más indicaciones en pacientes mayores gracias a estrategias que reducen la toxicidad relacionada al trasplante.

El TPH alogénico incluye varios procedimientos que deben ser cumplidos con éxito:

- Reducción de la carga tumoral (se cree que la carga tumoral se reduce en 3-4 log con los regímenes de acondicionamiento)
- Inmunosupresión; sin ello el riesgo que el injerto sea rechazado es muy alto.
- La prevención de EICH.
- La prevención y tratamiento de la infecciones (bacterianas o fúngicas) ligadas a neutropenia en la primera fase del trasplante y las infecciones virales y fúngicas tardías relacionadas a la lenta recuperación de las células T y la función inmune en general.

La gran variedad de regímenes de acondicionamiento usados en el mundo es probablemente una de las principales causas de diferencias en resultados en los diferentes estudios. Además de la considerable variación de los regímenes de preparación al TPH, además el origen de los precursores colectados también puede variar.

La barrera de la compatibilidad HLA es el factor más importante para no lograr una manipulación exacta e inteligente de la alore actividad del injerto. Los mejores resultados a la fecha se han obtenido utilizando donantes compatibles relacionados, la mayoría de los pacientes no los tienen. El uso de donantes familiares parcialmente compatibles y donantes compatibles no emparentados se ha incrementado rápidamente.

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE RELACIONADO

Es el trasplante estándar. Los resultados a partir de 1990 comenzaron a mejorar de manera considerable con respecto al periodo precedente. Los resultados actuales para pacientes con LMA trasplantados en primera remisión completa ofrecen una posibilidad de SLE entre 45-70% a 5 años (promedio 55%). La SLE en segunda remisión completa en promedio alcanza el 44% a 5 años [6]. La tasa de recaída continúa siendo 20-25% para los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio.

TRASPLANTE ALOGÉNICO CON DONANTE COMPATIBLE NO RELACIONADO

Este tipo de trasplante utiliza la red de registro mundial de donantes, que representa el mayor esfuerzo de los centros de trasplante en la última década. Actualmente la red comprende más de 10 millones de donantes potenciales. Varios estudios han comprobado que los resultados son comparables a los logrados con donantes relacionados. Las mejoras alcanzadas en la tipificación de HLA, especialmente los resultados de alta resolución que restringen a los potenciales donantes, se han trasladado a mejores resultados en el TPH. A pesar de todo esto, esta modalidad aún está asociada a una considerable mortalidad y morbilidad.

La SLE a 5 años en pacientes en primera remisión completa es en promedio 46%. En pacientes en segunda remisión completa se aproxima a 37%[7].

FUENTES DE PRECURSORES HEMATOPOYÉ TICOS

Estudios retrospectivos y varios ensayos clínicos han comparado los resultados obtenidos en pacientes con donantes idénticos obteniendo los progenitores de sangre periférica o de la médula ósea. En todos ellos los PH de sangre periférica presentan mayor velocidad de prendimiento y menor estancia hospitalaria. En la mayoría de estudios la incidencia y severidad de EICH agudo ha sido similar con ambas fuentes. La incidencia de EICH crónico sí parece ser mayor con la fuente de sangre periférica [8,9].

Además los datos a la actualidad sugieren que con regímenes de acondicionamiento estándar los resultados en pacientes de bajo riesgo podrían ser mejores con progenitores de médula ósea. Para pacientes con alto riesgo por el contrario los mejores resultados parecen darse con progenitores obtenidos de sangre periférica.

TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL (TCU)

Comparado con el TPH no relacionado presenta varias ventajas:

- Menor requerimiento restrictivo de compatibilidad HLA.
- El tiempo al trasplante es mucho más rápido por la disponibilidad del tejido.
- Ausencia de riesgos para el donante.

Actualmente se encuentra en estudio varias formas de mejorar el prendimiento que incluyen técnicas de expansión celular, trasplante de doble cordón, con-infusión de células CD34+ seleccionadas de donante haploidéntico, etc. Adicionalmente, varios reportes indican que la evaluación de compatibilidad de alta resolución podría mejorar los resultados. Publicaciones recientes además muestran que los resultados no son inferiores a los alcanzados con progenitores de donantes compatibles no relacionados [10,11].

TRASPLANTE HAPLO-IDÉNTICO

Esta modalidad se basa en el concepto de depleción completa de células T y el uso de mega dosis de células precursoras [12,13]. No se administra profilaxis para ECIH. Las publicaciones recientes reportan SLE a 5 años de en promedio 48% para LMA y 46% para LLA.

Los pacientes sin donantes emparentados totalmente compatibles reciben el trasplante sólo si logran sobrevivir lo suficiente como para encontrar un donante no relacionado compatible. El trasplante haploidéntico por el contrario

suele realizarse mucho más rápido y muchos de estos pacientes nunca llegarían a realizarse un TPH no relacionado.

A partir de esta modalidad además se está evaluando con mayor intensidad la alore actividad NK en el control de LMA [14].

ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIC)

El acondicionamiento de intensidad reducida se ha convertido en una modalidad de tratamiento aceptada en el mundo. A pesar de su amplio uso no hay estudios prospectivos que comparen resultados. La experiencia reflejada en estudios retrospectivos muestran en promedio una sobrevida global a 2 años de 44% en trasplantes relacionados y 63% en no relacionados. La incidencia acumulada de EICH agudo (grados 2-4) es de 35% a los 180 días en TPH relacionado y 42% luego de uno no relacionado. La probabilidad de EICH crónico a los 2 años es de 36% [15].

Los datos en general permiten decir que la opción de utilizar un régimen de intensidad reducida es factible, sin embargo no está definida la importancia del mismo en el manejo de LMA y cuanta diferencia puede hacer respecto a las opciones tradicionales de tratamiento.

El único argumento sólido a favor de TPH con RIC es que gracias a esta modalidad se puede ofrecer TPH a pacientes que sin ello no tendrían otra alternativa terapéutica válida.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LMA

Los datos actuales permiten sugerir las siguientes estrategias:

- **PACIENTES CON LEUCEMIA PROMIELOCITICA:** En ninguna circunstancia está recomendado el trasplante luego de alcanzar primera respuesta molecular completa. Los resultados en este escenario con quimioterapia son excelentes. Si no hay respuesta molecular luego de la fase de consolidación o si hay recaída se puede considerar THP autólogo o alogénico como opciones.

- **PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO:** Representan la mayoría de pacientes con LMA y el TPH alogénico probablemente es una de las primeras opciones a considerar si es que hay un donante emparentado compatible (hay también buenos resultados obtenidos con trasplantes no relacionados y de cordón umbilical). Otras posibilidades son la consolidación con altas dosis de Citarabina con o sin TPH autólogo complementario.

- **PACIENTES CON ALTO RIESGO:** La posibilidad en este grupo de sobrevivir en primera remisión completa sólo con quimioterapia es muy baja. Debe organizarse una estrategia de TPH alogénico temprano considerando incluso algunas otras alternativas (TPH no relacionado, con cordón umbilical, compatible por haplotipos). Es de extrema importancia el reconocimiento rápido del riesgo alto, debido a que la búsqueda de fuentes alternativas de precursores puede ser crucial para la vida del paciente.

- **PACIENTES EN RECAÍDA:** Todos los pacientes en recaída que logran RC2 deben ser considerados para consolidación con TPH.

c. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON MIELOMA MULTIPLE

El Mieloma Múltiple es la neoplasia de células plasmáticas más común, con una incidencia de 4-5 casos por 100.000 individuos por año. Desafortunadamente continúa siendo incurable con tratamiento de quimioterapia convencional.

TABLA COMPARATIVA ENTRE SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE DURIE-SALMON e ISS

Estadío	Durie-Salmon [11]	Sistema Internacional [12]	Mediana de sobrevida
I	Todos los siguientes: Hemoglobina > 10g/dl Calcio sérico normal o <= 12mg/dl Lesiones óseas solitarias (plasmocitoma) o ausentes Niveles bajos de Proteína M: Ig G <5 g/dl Ig A <3 g/dl; Proteína de Bence Jones <4g/24h.	B_2MG <3.5mg/L Albúmina ≥3.5 g/dl	62 meses
II	Ni I ni III	Ni I ni III	44 meses
III	Uno o más de los siguientes: Hemoglobina <8.5g/dl Calcio sérico > 12 mg/dl Múltiples lesiones óseas líticas avanzadas. Proteína M alta: Ig G>7 g/dl Ig A >5 g/dl Proteína de Bence Jones > 12 g/24h,	B_2MG≥5.5 mg/L	29 meses
SUBCLASIFICACIÓN			
A	Función renal normal (nivel de creatinina sérica <2.0 mg/dl) o 177mmol/L		
B	Función renal anormal (nivel de creatinina sérica >= 2.0 mg/dl) o 177mmol/L		

FACTORES PRONÓSTICOS GENÉTICOS

Buen Pronóstico:

- Ausencia de factores genéticos de riesgo desfavorable y presencia de hiperdiploidia, t(11; 14) (q13;q32) o t(6;14) por FISH

Mal Pronóstico:

- Del 13q y Delección 17p13 por FISH. t(4; 14) (p16;q32), t(14; 16) (q32;23), t(14;20) por FISH. Amplificación 1q21.
- Hipodiploidías.

INDICACIONES DE TRASPLANTE

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguido por TPH autólogo es considerado el tratamiento estándar en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple. En consecuencia Mieloma múltiple es actualmente la indicación más común para TPH autólogo en América del Norte y Europa.
TPH alogenico es el único tratamiento que tiene una potencial opción de cura en pacientes con mieloma múltiple. Este tratamiento sin embargo es limitado incluso en candidatos ideales por la alta tasa mortalidad relacionada al tratamiento y porque su eficacia comparado con TPH autólogo no está completamente establecido. La mortalidad relacionada al tratamiento con TPH alogénico está disminuyendo con el advenimiento de regímenes no mielo ablativos [1].

TRASPLANTE AUTÓLOGO

En estudios prospectivos realizados por los grupos de Francia e Inglaterra, se observó un incremento en la sobrevida total con quimioterapia en altas dosis seguido por TPH autólogo cuando se comparó con tratamiento de quimioterapia a dosis estándar, con una supervivencia de más de 10 años en un subgrupo de pacientes. [2,3]
El TPH autólogo es considerado el tratamiento estándar en pacientes con mieloma múltiple con masa tumoral intermedia a alta, y el mayor beneficio en SG y SLP se observa en pacientes con enfermedad sensible al tratamiento que logran una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena (VGPR). Esto permite prolongar uno a dos años la sobrevida de estos pacientes.
La sensibilidad a la quimioterapia es el factor pronóstico más importante para predecir la respuesta al TPH autólogo. El 40-50% alcanzará respuesta completa si se trasplanta con enfermedad sensible. Otros factores pronósticos importantes son la deleción del cromosoma 13 (del13) detectado por citogenética y no por FISH.
En Centros europeos y americanos la mortalidad asociada al TPH autólogo es menor a 5%, aún en pacientes mayores de 70 años.

TPH EN TANDEM

El TPH autólogo en tándem está en fase de investigación, no es de uso frecuente por dos razones:

- Solo pacientes que alcanzan una respuesta parcial muy buena con TPH autólogo se beneficiaran de un segundo trasplante
- Similar beneficio es obtenido cuando se utiliza Talidomida como tratamiento de consolidación o mantenimiento. [4,5]

RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Melfalan 200mg/m2 es considerado el régimen de acondicionamiento gold estándar antes del TPH autólogo. El ensayo randomizado IFM, confirmo que pacientes que recibieron Melfalan 200mg mostraron una mejor sobrevida total comparado a pacientes que recibieron Melfalan 140 mg/m^2 en combinación con irradiación corporal total (65 vs 45% de sobrevida a 45 meses) [6]

TPH AUTÓLOGO

Indicado	Primera respuesta completa (casos seleccionados) Recaída sensible Resistencia primaria (casos seleccionados)
Acondicionamiento	Según los lineamientos del protocolo institucional
Progenitores	Sangre periférica
Profilaxis al SNC	No indicado
Factores pronósticos favorables	Enfermedad quimio sensible Menor números de líneas de QT
Doble auto TPH	En fase de investigación
MRT	<3%
Supervivencia	Mediana entre 5 -6 años según la serie.
REC/PROGRESION	90%
SLP	3 años

MRT: mortalidad relacionada al trasplante; SLP: sobrevida libre de progresión; SRV: supervivencia; REC: recidiva/recaída.

TRASPLANTE ALOGÉNICO

El tipo de acondicionamiento usado es heterogéneo: El régimen tipo mielo ablativo y régimen de intensidad reducida, no mielo ablativo.
Por otra parte, dentro de cada modalidad de acondicionamiento la dosis y tipo de droga o radioterapia es variable. Requiere de donante HLA relacionado.
El TPH alogénico tiene dos ventajas sobre TPH autólogo: El injerto no contiene tumor y el trasplante puede producir un efecto injerto contra mieloma.

Aproximadamente solo 5 a 10% de pacientes con mieloma múltiple son candidatos debido a la alta toxicidad. [7,8]

El TPH Alogénico para mieloma es asociado con una mortalidad temprana de al menos 20% y una mortalidad de 30 a 50%, debido a infecciones micóticas, neumonitis intersticial y enfermedad injerto contra huésped. [9,10]

Los resultados después de TPH alogénico es mejor en pacientes con una carga tumoral baja y en remisión completa después de primera línea de quimioterapia [11].
Sin embargo, frecuentemente se observa recaída después de TPH alogénico, incluso en respuesta completa. En una serie de 80 pacientes en Seattle quienes fueron sometidos TPH alogénico, solo 5 estuvieron vivos sin evidencia de enfermedad de 4 a 7 años después del TPH alogénico. La mayoría de estos pacientes tenían enfermedad quimio resistente, la cual pudo haber contribuido en el resultado a largo plazo [12].

TPH MIELOABLATIVO

En estos momentos el TPH mielo ablativo no son realizados en pacientes con mieloma, y no son recomendados fuera de ensayos clínicos. [13]

TPH NO MIELOABLATIVO

TPH alogénico no mielo ablativo o TPH de intensidad reducida se asocian con una menor tasa de toxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento, pero se observa una mayor tasa de recaída cuando se compra con TPH alogénico mielo ablativo. [14-17]

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

La importancia del efecto injerto contra el tumor está dado por estudios que muestran una mejora en la sobrevida en pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped crónico [18]

NATURALEZA Y ROL DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL POSTERIOR AL TRASPLANTE

Una alta tasa de recaída ha sido reportada en pacientes con mieloma múltiple que recibieron TPH alogénico. Por esta razón monitoreo de la enfermedad mínima residual podría permitir una estrategia en el tratamiento individualizado. PCR puede contribuir a identificar pacientes con alto riesgo de recaída; Así en una serie de pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico, 16 estudios de PCR negativos, no se observó recaída comparado al 100% entre los 13 pacientes con PCR positivo. [19]

Desafortunadamente, una proporción de pacientes desarrollan recaída extra medular sin compromiso de medula ósea, indicando que la enfermedad puede estar bajo control en la medula ósea, pero puede ocurrir la diseminación extra medular. [20]

Por esta razón, El monitoreo de la enfermedad mínima residual en medula ósea puede no identificar el riesgo de recaída y otras herramientas, tales como PET/MRI debería ser considerada para mejor seguimiento de estos pacientes. [21]

RESUMEN DE LAS INDICACIONES PARA TPH EN MIELOMA MULTIPLE

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas pacientes jóvenes con diagnóstico de mieloma múltiple que hayan logrado respuesta parcial muy buena o mejor debido a las mejoras en la sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad cuando es comparado con tratamiento de quimioterapia convencional.

Las indicaciones de trasplante autólogo son las siguientes

- Primera respuesta completa (En nuestro medio por motivos económicos estaría indicado en primeria respuesta completa o VGPR en casos seleccionados).
- Recaída sensible
- Resistencia primaria. (casos seleccionados).

Trasplante autólogo en tándem (segundo trasplante autólogo):

- Fuera de ensayos clínicos está indicado en pacientes sometidos a trasplante temprano quienes fallaron en alcanzar respuesta completa o muy buena respuesta parcial con el primer trasplante.

d. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LINFOMA DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados usualmente son de buen pronóstico y pueden ser curados con tratamiento. Entre los pacientes con Linfoma de Hodgkin que tienen remisión después de la inducción con solo radioterapia, el riesgo de recaída es de aproximadamente 20 a 25%. Los pacientes con tratamiento quimioterápico de inducción en remisión, el rango de recaída es del 10 a 15% en pacientes con Linfoma de Hodgkin con pronóstico favorable estadio clínico I-II (combinado con radioterapia) y un 30-40% en enfermedad avanzada. En contraste el pronóstico de la mayoría de los pacientes que recaen después de la primera línea de tratamiento es pobre. En

pacientes sensibles en recaída o en segunda remisión completa, las altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) es considerado hoy en día a ser el tratamiento de elección. El Auto-TPH es solo una opción para esos pacientes con enfermedad refractaria primaria. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es considerado al momento un procedimiento experimental en pacientes en recaída o linfoma de Hodgkin refractario.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

CLASIFICACION	%	ESTADIO CLINICO	PRONOSTICO
LH predominio linfocitico nodular	19%	Generalmente enfermedad supra diafragmática en estadios iniciales (I o II), sin síntomas B	Muy bueno.
LH clásico: esclerosis nodular	54%	Generalmente enfermedad supra diafragmática en estadios II Y III.	Bueno.
LH rico en linfocitos	10%	Enfermedad supra diafragmática en estadios iniciales, no síntomas B	Muy bueno.
LH celularidad mixta	16%	Frecuentemente se presenta con enfermedad abdominal	Intermedio.
LH depleción linfocítica	1%	Generalmente estadios III y IV	Malo.

Clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud OMS

ESTADIAJE

CLASIFICACIÓN ANN-ARBOR

Estadio I: Afección de una única región ganglionar o de un órgano linfoide

Estadio II: Dos regiones ganglionares linfoides en el mismo lado del diafragma

Estadio III: Regiones linfoides o estructuras a ambos lados del diafragma

Estadio IV: Localización extranodal (exceptuando las denominadas E)

Para todos los estadios A: No síntomas; B= Síntomas B: fiebre>38°C,sudación nocturna, pérdida de peso(>10% peso inicial en 6 meses previos)

Para estadios I a III: E= Afección de una única localización extranodal contigua o próxima a una afección nodal conocida.

Utilizar X si existe enfermedad voluminosa
Indicar número de regiones ganglionares afectadas con un subíndice (II3)
El estadio III(con o sin afectación nodal esplénica, hiliar, celiaca, o portal)y III2 (Con afectación de ganglios mesentéricos , para aórticos e iliacos)
El estadiaje debe clasificarse en estadio clínico (CS) o estadio patológico (PS)
La afectación patológica de un órgano patológica de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M=MO, H=Hígado, L=Pulmón, O=hueso, P=Pleura, D=piel)

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS AVANZADOS (II-IV)

ESTUDIO	FACTORES DE RIESGO	COMENTARIOS
Hasenclever (1998)	1)Sexo masculino 2) Edad >45 años 3) Estadio IV (Ann-Arbor) 4) Hb < 10.5g/L 5) Leucocitosis (>15 x 109/L) 6) Linfocitopenia (<0.6 x109/L, 8% del recuento leucocitario o ambas) 7) Albumina <40g/L	-Supervivencia libre de progresión y supervivencia progresivamente inferiores en función del número de factores de mal pronostico - No permite identificar de entrada un grupo de especial pronóstico susceptible de terapéutica individualizada. - Algunos protocolos, sin embargo, empiezan a diferenciar entre pacientes con IPI<2 y IPI 3+

TPH AUTÓLOGO EN LINFOMA DE HODGKIN.

LINFOMA DE HODGKIN RECURRENTE

Los resultados de pacientes con LH en recaída dependen del tratamiento inicial, la duración de la respuesta inicial al tratamiento y el estadio de la enfermedad.

La sensibilidad a la quimioterapia y radiación es característica del Linfoma de Hodgkin al tiempo del tratamiento inicial como al tiempo de recaída.

La respuesta es menor en pacientes con enfermedad avanzada que hacen remisión y recaen después del tratamiento de inducción. En este grupo de pacientes un numero de factores pronósticos para sobrevida después de quimioterapia de rescate han sido identificados, enfermedad de limitada extensión y duración de la respuesta completa más de doce meses antes de la recaída a son los pronósticos más favorables.

El uso de auto HSCT es considerado el tratamiento estándar para pacientes en recaída con Linfoma de Hodgkin.

Un número de ensayos clínicos con selectos pacientes muestran una sobrevida libre de eventos de 35 a 60% a 5 años para pacientes trasplantados [1-4]

LINFOMA DE HODGKIN PRIMARIO REFRACTARIO

Representa la falla en alcanzar respuesta completa o respuesta parcial de pacientes en tratamiento con quimioterapia o radiación. La incidencia de falla al tratamiento de inducción es desconocida, sin embargo una revisión de 3807 pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados en el protocolo de quimioterapia del Grupo de estudio Alemán de Linfoma de Hodgkin identifico 239 pacientes que progresaron durante el tratamiento inicial de quimioterapia (6.3%). De este número, 153 recibieron tratamiento de rescate con quimioterapia, en quienes RC o RP fue alcanzado en 48%. Treinta y ocho pacientes recibieron tratamiento de salvataje con RT, 66% de ellos tuvieron RC y RP.

Setenta pacientes que respondieron a tratamiento de rescate, recibieron TPH autólogo. Con un tiempo medio de observación de 52 meses, La sobrevida libre recaída a los 5 años y sobrevida total de pacientes sometidos a tratamiento de rescate fue de 17 y 26% respectivamente [5]

Pacientes que responden a segunda línea de tratamiento tienen una mejor respuesta a altas dosis de tratamiento y auto-HCT que esos con menos respuesta. [6]

RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO EN TPH AUTÓLOGO

Los regímenes de tratamiento más usados antes del trasplante en linfoma de Hodgkin son CBV (Ciclofosfamida, Carmustine, Etopósido) y BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina y Melfalan).

Otro régimen de acondicionamiento menos usado por la toxicidad pulmonar es Radiación corporal total asociada con Etopósido y Ciclofosfamida. Algunos centros usan CCNU (lomustine) como una alternativa a BCNU, por la menor incidencia de complicaciones respiratorias. [7-11]

RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

La Radioterapia como tratamiento adyuvante del campo involucrado es ampliamente usada antes o después de Trasplante autólogo de células hematopoyéticas, especialmente para pacientes con una tomografía con emisión de positrones (PET) positiva antes al trasplante. No hay estudios randomizados acerca del beneficio en la sobrevida, pero muchos estudios muestran que irradiación adyuvante puede controlar la enfermedad residual limitada y puede contribuir a mejorar la sobrevida. [12-15]

FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECURRENCIA DESPUÉS DE TPH

La recaída ocurre en 40-50% de pacientes después de altas dosis de quimioterapia y trasplante. Un número de factores pronósticos para recurrencia después de trasplante y que reduce la sobrevida después de Altas dosis de quimioterapia y TPH han sido identificadas:

- Duración de remisión completa de menos de doce meses.
- Enfermedad resistente a quimioterapia (falla a la inducción o recaída resistente).
- Falla a varios regímenes de quimioterapia.
- Enfermedad residual Bulky.
- Síntomas B en la recaída
- Enfermedad extranodal en la recaída.
- Pobre estatus performance.
- Recaída dentro del campo previo de irradiación.
- Lenta recuperación de cuenta absoluta de linfocitos post trasplante.
- Alto Escore del Factor Pronostico internacional.
- Estatus de PET-CT después de tratamiento con quimioterapia de salvataje pero antes de TPH. [7,16-30]

UTILIDAD DEL PET-CT PREVIO AL TPH

EL PET-CT en la evaluación de respuesta ha agregado un parámetro predictivo en Linfoma de Hodgkin. Pacientes que alcanzaron remisión completa a una segunda línea con un PET-CT negativo tiene un rango de respuesta del 75% con TPH autologo. Estos datos son extrapolados de un pequeño número de pacientes con Linfoma No Hodgkin pero con similar respuesta, sugiriendo mayor beneficio del tratamiento de rescate a largo plazo en pacientes con PET-CT negativo. [31-33]

TPH ALOGÉNICO EN LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO O EN RECAIDA.

ACONDICIONAMIENTO MIELOABLATIVO

Dos grandes bases de datos de registros de estudios publicados en 1996 dieron resultados opuestos. Gajewski et al. Analizo 100 pacientes con Linfoma Hodgkin y aloinjerto con HLA de hermano idéntico. El rango de sobrevida total, sobrevida libre de enfermedad y la probabilidad de recaída a los 3 años fue de 21, 15 y 65% respectivamente. El principal problema después del trasplante fue la recurrencia o persistencia de enfermedad, complicaciones respiratorias, cuales fueron observadas en un 35 a 51% de los fallecidos. La Enfermedad injerto contra huésped agudo o crónico no redujo significativamente el riesgo de recaída. Un análisis de caso control reportado por la EBMT que incluían 25 aloinjertos y 45 auto injertos, no encontró diferencias significativas en la sobrevida total, sobrevida libre de progresión y recaída entre TPH alogénico y autólogo (25, 15 ,61% vs 37, 24, 61% respectivamente a 4 años). La tasa de mortalidad relacionada al tratamiento a 4 años fue significativamente mayor para los pacientes sometidos a aloinjertos que para auto injertos (48 vs 27%, p 0.04). Enfermedad injerto contra huésped agudo, mayor o igual a grado II, fue asociado con un significativo bajo riesgo de recaída, pero con una tasa de sobrevida más bajo [34].

ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCICDA (RIC) y TPH ALOGÉNICO

Las primeras experiencias clínicas sugieren que trasplante de células hematopoyéticas alogénico después de un acondicionamiento no mielo ablativo podría representar una alternativa interesante al clásico TPH alogénico.

Un estudio de cohorte reportado por LWP de la EBMT en pacientes tratados con RIC y TPH alogénico incluyo 374 pacientes. En promedio los pacientes recibieron 4 líneas antes del inicio de tratamiento; 288 pacientes (77%) habían fallado a uno o dos TPH autologo. Al momento del TPH alogenico, 79 pacientes (21%) estuvieron en RC, 146 pacientes (39%) tenían enfermedad

quimio sensible, y 149 pacientes (40%) presentaron enfermedad quimio resistente. Doscientos treinta y cuatro pacientes (63%) fueron aloinjerto de un hermano donante compatible, 112 (30%) de donante no relacionado y 28 de donante no compatible (7%). Enfermedad injerto contra huésped agudo Grado II –IV fue reportado en 27% de pacientes y Enfermedad injerto contra huésped crónico en 40% de pacientes en riesgo.

La tasa de mortalidad relacionada al tratamiento a los 100 días fue del 12% pero esto se incrementó al 20% a los doce meses, y a 22% a os 3 años; esto fue significativamente peor en pacientes con enfermedad quimio resistente ($p<0.001$).En un análisis histórico del desarrollo de enfermedad injerto contra huésped en 9 meses post trasplante, este fue asociado con una baja tasa de recaída. [35]

Una serie retrospectiva reporto resultados en 168 pacientes con Linfoma de Hodgkin en recaída tratados con regímenes de condicionamiento mielo ablativo y no mielo ablativo y TPH alogenico. Paciente que recibieron un régimen de acondicionamiento no mielo ablativo tuvieron un significativo mejor rango de mortalidad sin recaída a un año (23 vs 46%) y 5 años de sobrevida total (28 vs 22%) en relación al acondicionamiento mielo ablativo. [36]

EFECTO DE INJERTO VS LINFOMA HODGKIN

La significativa reducción de la tasa de mortalidad relacionada al tratamiento observada en los regímenes de baja intensidad, han sido capaz de poner en evidencia la existencia del efecto injerto vs linfoma. La evidencia directa de injerto contra linfoma viene de dos principales fuentes: La demostración del desarrollo de injerto contra huésped agudo y crónico después de TPH alogenico es asociado a un más bajo rango de recaída y la información clínica de infusión de linfocitos del donante. El rango de recaída es significativamente más bajo en esos pacientes que desarrollan enfermedad injerto contra huésped después del trasplante. [34]

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LINFOMA DE HODGKIN

Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células hematopoyéticas está indicado en los siguientes grupos de pacientes:

- Linfoma de Hodgkin en Primera Recaída quimio sensible (después de segunda recaída en casos seleccionados).
- Refractario al tratamiento. (Solo casos seleccionados e incluso considerar TPH alogénico)

e. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LINFOMAS NO HODGKIN AGRESIVOS

La evolución de los pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo con Índice pronostico internacional (IPI) intermedio-alto (IA) y alto riesgo (AR) es insatisfactorio con el uso de tratamiento estándar ; aproximadamente la mitad de estos pacientes se curan con inmunoquimioterapia, por lo general R-CHOP, pero los resultados en pacientes con linfomas T periféricos son desfavorables por lo que, estos pacientes pueden ser candidatos para tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de TPH autólogo de células progenitoras como primera línea de tratamiento.
En pacientes jóvenes con linfomas agresivos en recaída o refractarios quimio sensibles, el tratamiento con altas dosis de quimioterapia puede ser curativo en un grupo significativo de casos, sin embargo todavía hay muchas áreas de incertidumbre como la eficacia de estas estrategias en pacientes con LGBD que reciben nuevas terapias que contienen Rituximab y el papel de TPH alogénico en el LNH agresivo.

TPH AUTÓLOGO EN LINFOMAS AGRESIVOS EN TERAPIA DE PRIMERA LINEA

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia como terapia de primera línea está siendo evaluado en la actualidad para mejorar los resultados en pacientes jóvenes con linfomas no Hodgkin agresivos.
Las conclusiones de estos estudios son de difícil interpretación debido a la inclusión de grupos de pacientes diferentes (definición de riesgo, estado de remisión e histología) y diferentes estrategias terapéuticas en el tratamiento convencional y en el TPH.
Cabe mencionar que todos los estudios para LGBD y LTP se llevaron a cabo antes de la era de los anticuerpos monoclonales y estos han mostrado diferentes resultados. Un reciente meta-análisis de 15 ensayos aleatorios no fue concluyente, pero sugirió un beneficio de primera línea HDT en pacientes de riesgo con linfoma agresivo (1).
La Inmunoquimioterapia con Rituximab se considera el estándar de tratamiento en LGBD. No existe comparación aleatoria de TPH autólogo después de inmunoterapia con Rituximab en LGBD. Los resultados de los ensayos que evalúan este enfoque en la era Rituximab son esperados a la fecha. El papel de la TPH autólogo como terapia de consolidación en pacientes con linfomas T periférico en primera remisión completa aún no se ha definido.

TPH AUTÓLOGO EN LINFOMAS AGRESIVO EN RECAÍDA Y REFRACTARIO

Se debe considerar en los pacientes elegibles con enfermedad sensible a la quimioterapia (7).
La calidad de la respuesta a la terapia de rescate es un factor importante, por lo que se han realizado esfuerzos para mejorar la taza de RC.
El beneficio de la adición de Rituximab a la Quimioterapia de rescate en LGBD ha mejorado los resultados en términos de sobrevida libre de recaída (8).

Los regímenes de rescate como RDHAP (Rituximab, cisplatino, citosina-Arabinósido, Dexametasona) o R-ICE (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido) son adecuados. La elección del régimen de dosis altas depende de la experiencia de cada centro; BEAM (Carmustina, Etopósido, citosina-Arabinósido y Melfalán) es el más frecuentemente utilizado (2)

El auto TPH es considerado el estándar de terapia en enfermos con recaída quimio sensible, sin embargo es necesario tener presente el real impacto del trasplante asociado a quimioterapia convencional en época pre y post Rituximab.

En resumen el TPH autólogo está indicado en primera recaída quimio sensible en los linfomas agresivos.

TPH ALOGÉNICO EN LINFOMAS AGRESIVOS

El papel del TPH alogénico en los LNH agresivos es incierto. Se ha relacionado alta mortalidad con el tratamiento convencional mielo ablativo para TPH alogénico (33% para el linfoma de alto grado en un estudio de registro EBMT) (9).
Hay pocos datos disponibles sobre el papel de TPH alogénico en linfomas T periféricos. Hay informes de incremento de SLE a largo plazo después del TPH alogénico en LNH agresivos quimio refractarios (10), por lo tanto este enfoque puede ser considerado en los pacientes seleccionados con NHL agresivo que no responden a la quimioterapia de rescate.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LINFOMA NO HODGKIN AGRESIVO

Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células hematopoyéticas está indicado en los siguientes grupos de pacientes:

- Linfoma No Hodgkin en Primera Recaída quimio sensible (después de segunda recaída en casos seleccionados).
- Refractario al tratamiento. (Solo casos seleccionados e incluso considerar TPH alogénico)

f. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES

Los linfomas foliculares son de lejos el tipo de linfoma de bajo grado más común. Predomina en adultos con media de edad de 59 años.
Aunque son por naturaleza incurables, los pacientes pueden vivir por muchos años. La sobrevida de los estadios I y II a 10 años está entre 60 y 80%. La SG del estadio III a 5 y 10 años es 60 y 40% respectivamente. Para el estadio clínico IV 50% y 10%. Con la introducción de la terapia monoclonal la media de vida se encuentra actualmente entre 12-14 años.

El curso clínico es muy variable, algunos pacientes tienen una evolución muy agresiva con muertes tempranas antes del año, mientras otros viven más de 20 años sin recibir ningún tipo de tratamiento. El índice de pronóstico internacional de linfoma folicular (FLIPI) contiene 5 factores (edad, estadio, número de áreas nodales comprometidas, hemoglobina y DHL) y define 3 grupos de riesgo pronóstico [1].

Existen varias alternativas de tratamiento para linfomas de bajo grado con estadios avanzados y no hay un algoritmo definido. Aquellos pacientes en los que se mantiene una actitud de observación y espera deben ser evaluados trimestralmente y son en general pacientes asintomáticos o con poca carga tumoral de enfermedad. Esta actitud está sustentada en ensayos clínicos que han no han demostrado ventajas en sobrevida de los pacientes que son tratados precozmente sobre los que se espera progresión de enfermedad.

El tratamiento inicial está indicado en pacientes con enfermedad sintomática, linfadenopatías bulky y/o esplenomegalia, riesgo de enfermedad compresiva local, compromiso de médula ósea o progresión de enfermedad rápida.

FACTORES PRONÓSTICOS DE ENFERMEDAD

	FLIPI			FLIPI2		
Variables desfavorables	**Edad ≥60ª, estadio III-IV, Hb <12g/dL, DHL elevada, áreas nodales afectadas >4**			**Edad ≥60ª, médula ósea afectada, Hb <12g/dL, B2MG elevada, diámetro nodal >6 cm**		
Grupos de riesgo (variables desfavorables)	Bajo (0-1)	Intermedio (2)	Alto (>3)	Bajo (0-1)	Intermedio (2)	Alto (>3)
% de pacientes	36	37	27	20	53	27
SRV a los 5 años	91%	78%	52%	98%	88%	77%

TPH AUTÓLOGO EN LINFOMAS DE BAJO GRADO

RECURRENCIA DE ENFERMEDAD

El uso de altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo no tiene indicaciones precisas claramente definidas. La racional para considerarlo es que la enfermedad es incurable y que los pacientes jóvenes inevitablemente morirán de la enfermedad por lo que resulta coherente intentar prolongar las tasas de sobrevida.

Debido a los resultados de varios estudios fase II [2,3,4,5] y en especial el estudio CUP [6] se puede considerar estándar la indicación para pacientes con segunda remisión de enfermedad de alto riesgo. Los criterios de alto riesgo sin embargo tampoco están del todo claros. Los mejores resultados se obtienen en pacientes jóvenes con enfermedad quimio sensible.

CONSOLIDACION DE LA PRIMERA REMISIÓN

Existen tres estudios fase III [7,8,9] que evaluaron este escenario a través de los grupos GLSG, GOELAMS y GELF. Todos ellos en general demostraron en el seguimiento a largo plazo que no hubo un beneficio a favor de los brazos que incluyeron TPH autólogo en primera remisión de pacientes con linfoma folicular, reservándose esta modalidad terapéutica como posibilidad a la recaída.

TPH ALOGÉNICO EN LINFOMAS DE BAJO GRADO

No hay en general estudios randomizados al respecto pero se han observado curvas de sobrevida libre de enfermedad de hasta 53% a 5 años con TPH alogénico. Los regímenes de acondicionamiento que usaron TBI presentaron mayores tasas de mortalidad relacionada al tratamiento (25-40%) aunque menores tasas de recurrencia. Las tasas de sobrevida son favorables incluso en pacientes con linfoma folicular refractario. En otro grupo de pacientes con mal pronóstico como son aquellos con recaída de enfermedad luego de TPH autólogo la mortalidad relacionada al tratamiento fue del 22% y la posibilidad de progresión de enfermedad fue 52% a los 3 años [10-14].
El uso de regímenes de acondicionamiento con TBI y lograr respuesta completa previo a TPH son los factores pronósticos favorables.

Debido al curso prolongado de la enfermedad y la alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante alogénico, esta estrategia no puede ser recomendada en pacientes con primera remisión completa de enfermedad.

ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA (RIC)

No hay estudios fase III a la fecha sobre el tema. Varios estudios fase II han demostrado la factibilidad y la evidencia de un potencial beneficio del efecto injerto contra linfoma mientras que se reduce las tasas de mortalidad relacionadas al tratamiento al disminuir la intensidad del mismo. La mayoría de regímenes incluyeron combinaciones de Fludarabina, Melfalán y

Alemtuzumab [15-22]. La sobrevida libre de enfermedad a 3 años lograda se encuentra alrededor del 60-65%.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LINFOMAS DE BAJO GRADO

Las indicaciones actuales para TPH autólogo en linfomas de bajo grado son:

- Transformación histológica de LNH agresivo sensible al rescate con quimioterapia.
- RC2 con mal pronóstico por FLIPI a la recurrencia como tratamiento de consolidación.

g. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Cada año son diagnosticados 1 a 2 casos de LMC por cada 100 000 habitantes. El descubrimiento del cromosoma Filadelfia en más del 90% de los individuos afectados llevó a la caracterización molecular de la patología. La translocación 9;22 produce el gen de fusión BCR/ABL y la producción a través de este una tirosina kinasa sin regulación apropiada. Esto a su vez llevó a la elaboración de pequeñas moléculas diseñadas para inhibir la actividad kinasa que resultó finalmente en una eficaz terapia dirigida.

ROL DE IMATINIB

En años previos al descubrimiento de esta terapia el único tratamiento con intención curativa para LMC era el trasplante alogénico. Los pacientes que no podían beneficiarse de TPH alogénico recibían el tratamiento estándar de aquella época que era Interferón Alfa + Citarabina. Este esquema fue seleccionado como el brazo comparativo del primer estudio randomizado fase III con Imatinib, el estudio IRIS. Imatinib demostró entonces ser superior en términos de respuesta hematológica y citogenética, tolerancia al tratamiento y porcentaje de transformación a fases acelerada o crisis blástica. Luego de 5 años de seguimiento sólo 7% de los pacientes progresaron. Los efectos adversos grados 3 y 4 fueron disminuyendo con el tiempo. Como resultado de este estudio se cambió el estándar a Imatinib como primera línea de terapia para LMC [1,2].

Aproximadamente el 15-20% de los pacientes no lograban respuesta citogenética completa y por lo tanto con el tiempo perdían lo alcanzado [3]. Entonces resultaba razonable que TPH alogénico sea la segunda línea natural ante la falla o intolerancia a Imatinib. Sin embargo la investigación sobre los mecanismos de resistencia de Imatinib ha avanzado y hoy conocemos que por lo menos uno de ellos es la mutación puntual del dominio tirosina kinasa que aparece debido a inestabilidad genómica. Los actuales inhibidores de tirosina kinasa de segunda generación son capaces de inhibir la gran mayoría de kinasas mutadas (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) y por lo tanto constituyen la segunda línea de tratamiento actual [4].

CRITERIOS DE RESPUESTA

Definiciones de criterios de respuesta	
Respuesta hematológica	Completa: Plaquetas <450x10^9/L, Leucocitos <10x10^9/L, no mielocitos inmaduros, bazo no palpable, no síntomas sistémicos
Respuesta citogenética	Mínima: proporción células con Phi 66-95% Menor: 36-65% Parcial: 1-35% Completa: 0%
Respuesta molecular	Mayor: Reducción ≥ 3Log en escala internacional de RNAm BCR-ABL Completa: No detectable y no cuantificable

TPH AUTÓLOGO

Actualmente es poco frecuente que se reporte TPH autólogo para pacientes con LMC. La mayoría de los que se han realizado incluyen pacientes en fase acelerada o crisis blástica. La racionalidad del TPH autólogo es retrasar la progresión de la enfermedad y restaurar la susceptibilidad a Imatinib. En el pasado los autos injertos estaban fuertemente contaminados con células leucémicas. La capacidad de lograr respuestas citogenéticas completas con Imatinib permite la colecta de stem cell con menores cargas tumorales y es posible que tenga un rol en el futuro, actualmente no tiene indicación definida.

TPH ALOGÉNICO

El TPH continúa siendo la única opción curativa para LMC. Desde la aparición de los ITK's la tasa de trasplantes ha disminuido considerablemente y ya no se considera por la mayoría de autores como una alternativa en primera línea de tratamiento.

El uso potencial de TPH alogénico debe estar vinculado a un monitoreo constante de la enfermedad dado que el mayor problema de retrasar la indicación de TPH es el potencialmente perder la posibilidad del intervalo de fase crónica. Los resultados con evidentemente superiores para los pacientes que reciben TPH alogénico y que están en fase crónica comparados con aquellos con enfermedad avanzada. Las tasas de sobrevida a 5 años son 75%, 40% y 10% para pacientes en fases crónica, acelerada y crisis blástica respectivamente.

Un reporte reciente del MDACC indica que TPH alogénico para pacientes con mutación T315I es el tratamiento de elección especialmente en estadios tempranos (SG a 2 años 44%). En pacientes resistentes a Imatinib la tasa de sobrevida global a 2 años llega con esta modalidad de tratamiento a 76% y la SLE a 58%.

Los esquemas de acondicionamiento no mielo ablativo están en investigación y solo deben usarse bajo el contexto de un ensayo clínico.
Los pacientes con score de riesgo de EBMT de 0-2 (Ver Tabla) tienen una expectativa de sobrevida global a los 5 años mayor del 85% con TPH

alogénico por lo que podría ser una opción de segunda línea en pacientes jóvenes con un alto score de Sokal o Hasford, que no tenga acceso a ITk's de segunda generación o como una tercera línea de tratamiento.

INDICE PRONOSTICO DE SOKAL (1984)

FACTORES DE RIESGO	GRUPOS PRONÓSTICOS (índice[1])	INCIDENCIA	Sobrevida media
- Edad - Tamaño del bazo - Cifra de plaquetas - % Blastos SP	- Bajo Riesgo (<0.8) - Riesgo intermedio (0.8-1.2) - Alto riesgo (>1.2)	- 45% - 44% - 11%	- 5 años - 3.5 años - 2.5 años

EXP [0.0116 x (edad - 43.4) + 0.0345 (bazo cm debajo del reborde costal en centímetros - 7.51) + 0.188 x (plaquetas por microlitro/700)2 - 0563) + 0.0887 x (% blastos en SP - 2.1)]

ÍNDICE PRONÓSTICO DE HASFORD o EUROPEO (1998)

FACTORES DE RIESGO	GRUPOS PRONÓSTICOS (índice[1])	INCIDENCIA	Sobrevida media
- Edad - Tamaño del bazo - Cifra de plaquetas - % Blastos SP - % Eosinófilos - %Basófilos	- Bajo Riesgo (<780) - Riesgo intermedio (780-1480) - Alto riesgo (>1480)	- 45% - 44% - 11%	- 98 meses - 65 meses - 42 meses

1000 x [(0.666 cuando edad ≥ 50 años, si no 0) + (0.042 x tamaño del bazo por debajo del reborde costal en centímetros) + (1.0956 cuando plaquetas >= 1500 x10^9/L, si no 0) + (0.0584 por % de mieloblastos) + (0.0413 x % de eosinófilos) + (0.2039 cuando basófilos ≥3%, si no 0)

EBMT SCORE REVISADO PARA FASE CRONICA

Factores de riesgo valorados	Suma	%SLE
Donante (0=HLA idéntico, 1=Dne)	0	87
	1	82
Edad (0=<20; 1=20-40; 2=>40	2	78
	3	58
Relación D-R (1=DM-RH; 0=resto)	4	46
	5	30
Intervalo Dx-TPH (0=<1 año; 1=>1año)	6	23

DM-RH: donante mujer-receptor hombre

MONITOREO DE RESPUESTA LUEGO DE TPH ALOGÉNICO

Es posible detectar enfermedad mínima residual por RT-PCR luego de TPH sin progresión de enfermedad, lo cual sugiere que niveles bajos de copias de BCR-ABL no necesariamente predicen la recaída. Varios estudios por otro lado han demostrado que la carga tumoral molecular de mRNA BCR-ABL y la cinética del incremento de las copias si predicen la recurrencia.

En vista de la importancia de la detección de la enfermedad residual en el momento en que hay una baja carga tumoral cuando la infusión de linfocitos del donante puede tener algún rol, el monitoreo por RT-PCR está recomendado en intervalos de tiempo no mayores a 3 meses por los primeros 2 años del TPH y luego cada 6 meses hasta completar los 5 años de seguimiento, y luego anualmente de por vida [5].

Cualquier paciente que presente algún resultado positivo debe ser monitorizado con mayor frecuencia (cada 4 semanas) hasta que se defina adecuadamente el curso de la enfermedad.

VALOR PREDICTIVO DE LA RECIDIVA DE LA PCR EN LMC

Meses post-TPH	Probabilidad PCR (+)	Probabilidad actual de recaída		
		PCR (+)	PCR (-)	p
3 meses	45%	32%	24%	Ns
6-12 meses	26%	42%	3%	0.0001
12-36 meses	20%	25%	1%	0.0001
>36 meses	25%	7%	0%	ns

Estos resultados evidencian que:

- Una PCR (+) es un resultado frecuente en LMC post-TPH.
- Es excepcional que se produzca una recidiva en un paciente PCR(-) luego de 6 meses de TPH.
- Los pacientes PCR (+) no siempre presentan recidiva.
- Una PCR (+) a los 6-12 meses del TPH de donante emparentado tiene un máximo valor predictivo de recidiva y una PCR (+) más allá de los 36 meses un mínimo valor predictivo.

TRATAMIENTO DE RECAÍDA LUEGO DE TPH ALOGÉNICO

La infusión de linfocitos del donante (DLI) es una estrategia efectiva para inducir remisiones en pacientes con LMC en recaída luego de TPH alogénico, aunque resulta ser más efectivo en fases crónicas que en las avanzadas. Está asociado con complicaciones como EICH, susceptibilidad a infecciones e inmunosupresión [6,7].
Recientemente además se ha evidenciado que Imatinib puede ser muy efectivo en inducir nuevas remisiones en este tipo de recaídas, especialmente en fases crónicas [8].
La información actual no es concluyente pero parece ser que DLI induce mayores tasas de SLE y respuestas moleculares que Imatinib en este escenario. No hay datos del uso de Imatinib como terapia complementaria post TPH en pacientes que han fallado previamente a este fármaco, probablemente sea más apropiado continuar el tratamiento con Dasatinib o Nilotinib.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LMC

Las indicaciones actuales para TPH alogénico en LMC según European Leukemia Net 2009:

- Fracaso a ITK de segunda generación en fase crónica (3ra línea de tratamiento).
- Presencia de mutación T315I.
- Progresión de enfermedad en cualquier línea de tratamiento (Fase acelerada, fase blástica). Utilizar TKI alternativo como puente al TPH.

h. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

CITOGENÉTICA

Del 13q	Alteración más frecuente (55%). Probablemente corresponda a la región de dos microRNA (miR16-1 y miR-15a). Asociada a pronóstico favorable cuando constituye la alteración única (35%). Correlación con mutación de V(H).
Del 11q	Presente en un 10-20% de enfermos. Correlación con la variedad de la enfermedad sin mutaciones del V(H) y, en algunos casos, con pérdida de la función del gen ATM. Se asocia a una mayor posibilidad de progresión y posee valor pronóstico independiente desfavorable.
Trisomía 12	Detectable en 20%. Asociación con variante morfológica LLC/PL. No parece conferir pronóstico adverso.
Del 17p	5-10%. Asociado a pérdida de función de p53 y variedad de la enfermedad sin mutaciones del V(H). Predice menor respuesta al tratamiento y supervivencia acortada.
Del 6q	5-10%. Asociación a morfología atípica, recuento leucocitario elevado y positividad de CD38. Valor pronóstico adverso en algún estudio.
Translocaciones 14q32	Baja frecuencia (menor 10%). Valor pronóstico adverso. Implica diversos partners (BCL2, BCL11A, etc)

ANALISIS REORDENAMIENTO REGIÓN V(H)

Estado mutacional de la región V(H)	a) NO MUTADA: ausencia de mutaciones de V(H) (homología >98%), de probable origen en linfocitos pre-germinales (naive), con valor pronóstico adverso. b) MUTADA: existencia de mutaciones hipersomáticas en los genes V(H), de probable origen en linfocitos post germinales (memoria) y asociada a un mejor pronóstico.
VH3-21	Los pacientes con reordenamiento de este segmento de VH presentan peor pronóstico pese a una mayoría de casos. Con hipermutaciones somáticas.

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS

Clínicos	Estadio precoz (A/0) con adenopatías Binet B y C Rai I-IV Tiempo de duplicación linfocitario <12 meses
Citogenéticos	Del (11q) Del (17p) Translocaciones 14q32 Cariotipo complejo (>3 anomalías)
Expresión antigénica	ZAP-70 elevada (>20%) CD38 elevada (>30%)
Estadio mutacional región V(H)	Patrón no mutado Reordenamiento gen VH3-21
Citosinas	Niveles séricos elevados de: - B2-microglobulina - Timidín-quinasa - CD23 soluble
Transformación histológica	Síndrome de Richter

TPH ALOGÉNICO

El TPH alogénico es una posibilidad de tratamiento en casos seleccionados de pacientes con LLC de mal pronóstico definido por el consenso de trasplante para LLC de la EBMT (ver tabla)[1]. La evidencia actual sugiere que el TPH alogénico es la única opción curativa potencial para esta enfermedad [2].
A diferencia del tratamiento convencional, se puede lograr control de enfermedad a largo plazo aún en pacientes con un perfil de enfermedad desfavorable clínica y biológicamente.
Los riesgos en general con los mismos que cualquier escenario de TPH alogénico, el principal es básicamente EICH. La toxicidad y mortalidad influenciada por el tipo de régimen de acondicionamiento. Un porcentaje considerable de pacientes sobreviven libres de leucemia luego de THP alogénico, con SLE y SG a 5 años entre 30-70% [8,10,11,12].

Criterios para enfermedad de mal pronóstico de acuerdo al Consenso de Trasplante en LLC de EBMT
• No respuesta o recaída temprana (dentro de los 12 meses) luego de terapia en base a análogos de purina. • Recaída (dentro de los 24 meses) luego de terapia combinada con análogos de purina o tratamiento de similar eficacia (ej. TPH autólogo) • Deleción p53 / mutación (del 17p13) con necesidad de tratamiento.

TPH AUTÓLOGO

Es una opción clínica para el tratamiento de consolidación de pacientes en primera o segunda remisión que pueda tolerar un tratamiento de alta intensidad. Al igual que otras enfermedades como mieloma múltiple, puede conferir un beneficio terapéutico importante aún sin llegar a ser curativo. Sin embargo ante la falta de evidencia que apoye su indicación sobre otras estrategias por el momento sólo debe realizarse bajo el contexto de ensayos clínicos [5,6,7,8].

REGIMENES DE ACONDICIONAMIENTO

Se pueden lograr altas tasas de remisión incluso en enfermedad de pobre pronóstico con TPH alogénico basados en el principio de la actividad injerto contra leucemia. Ello se puede confirmar en la menor tasas de recurrencias observadas cuando se desarrolla EICH crónico, la efectividad de usar DLI y la mayor tasa de recaídas cuando se depleta linfocitos T [3,4].

La evidencia actual no es suficiente para poder recomendar un esquema de acondicionamiento superior a los demás. Parece ser que los datos más convincentes a la fecha provienen de estudios en los que se ha usado RIC en lugar de esquemas mielo ablativos, sin embargo no se puede obviar que el control de enfermedad puede ser menor.

En general se puede recomendar que el régimen sea mielo ablativo en pacientes jóvenes con pobre control de enfermedad, y por otro lado regímenes de intensidad reducida en con comorbilidades o enfermedad quimio sensible.

RESUMEN - INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN LLC

Las indicaciones actuales para TPH alogénico en LLC son:

- Enfermedad de mal pronóstico refractaria o con recurrencia temprana (menor de 12 meses) al tratamiento con esquemas que contengan análogos de purina.
- LLC con del (17q) que requiera tratamiento.
- Síndrome de Richter.

i. TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS CON TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores de células germinales (TCG) representan el 1% de las neoplasias en varones. En Estados Unidos en el año 2009 se diagnosticaron 8400 nuevos casos. Constituye la neoplasia más frecuente en la edad 15-34 años.
La clasificación actual de la OMS considera las siguientes patologías:

CLASIFICACIÓN OMS DE TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
Tumores de un solo tipo histológico Seminoma Seminomaespermatocítico Carcinoma embrionario Poliembriona Teratoma — Maduro — Inmaduro — Con transformación maligna Tumor de senos endodérmicos Coriocarcinoma Tumores de más de un solo tipo histológico Carcinoma embrionario con teratoma (Teratocarcinoma) Coriocarcionoma y otros tipos Otras combinaciones

De acuerdo al score IGCCG los paciente con enfermedad metastásica se clasifican en bajo, intermedio y alto riesgo con un sobrevida a 5 años de 90%, 75% y 45% respectivamente con una primera línea de tratamiento a base de poliquimioterapia a dosis estándar, con esquema BEP (Bleomicina – Etoposido – Cisplatino).

Con el objetivo de mejores los resultados obtenidos con quimioterapia a dosis estándar en pacientes con TCG de alto riesgo, se han realizado 3 estudios fase III para evaluar el rol de quimioterapia a altas dosis como primera línea los cuales fueron negativos, siendo aún el estándar de tratamiento el esquema BEP

Como terapia de salvataje se han diseñado varias modalidades de tratamientos con el fin de mejorar la sobrevida, siendo quimioterapia a dosis estándar a base de esquema TIP (Paclitaxel – Ifosfamida – Cisplatino) con los estudios fase II del Dr. Motzer y Kondagunta, logrando respuestas completas entre 70 – 77% y sobrevida libre de progresión entre 65 -73 meses, sin embargo los pacientes reclutados en estos estudios tuvieron características pronosticas favorables. Otra modalidad que se ha desarrollado en la última década es la quimioterapia a altas dosis (HDCT) con trasplante antólogo de células progenitoras.

ESTUDIOS PROSPECTIVOS TPH AUTÓLOGO

Los siguientes estudios prospectivos evalúan el uso de TPH autólogo como terapia de salvataje para paciente con tumor de células germinales recurrentes.

Estudios Fase II.

Siegert et al. Incluyó 74 con TCG refractarios o recurrentes, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de tratamiento con HDCT y TPH, el 68% de los pacientes tuvieron sensibilidad a platino. El 100% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3-4. 6 pacientes requirieron de hemodiálisis (5 temporal y 1 permanente), 3% pacientes fallecieron por complicaciones de la terapia. La respuesta global 63%(31% RC, 20% RP). SG y SLE a 2 años 44 y 35%. La terapia de inicio consistió en 2 curso de PEI (cisplatino – Etoposido – Ifosfamida) con colecta de células progenitoras y un curso de CEI (Carboplatino 1500 mg/m2 – Etoposido 2400 mg/m2 – Ifosfamida 10g) a dosis mielo ablativas.
Los pacientes refractarios a platino o que habían recibido 2 líneas previas de QT tuvieron una pobre respuesta.

Motzer et al. Reportaron 37, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de HDCT y TPH secuenciales en pacientes con TCG con características desfavorables (extragonadales, Progresion de enfermedad luego de RP obtenido con una primera línea de tratamiento y pobre respuesta con Cisplatino e Ifosfamida) CR 57%, PRmt- 5%. OS 54% a 31 m. La terapia consistió 2 curso de TI (Paclitaxel – Ifosfamida) con recolección de células progenitoras y 3 cursos de CE (Carboplatino – Etoposido) con TPH.

Rick et al. Evaluó 80 pacientes, el objetivo fue evaluar la eficacia de un nuevo régimen de tratamiento a base de Carboplatino – Etoposido – thiotepa. El 69% obtuvo alguna respuesta luego del TIP. OR 66%(CR 18%), SG a 3 anos 23%. Un tercio de los pacientes desarrollo toxicidad neural.
Al igual que el estudio de Siegertlos paciente refractarios a platino obtuvieron pobre respuesta a la terapia.

Lotz et al, evaluó 45 pacientes, el tratamiento se basó en 2 cursos de Epirrubicina–Paclitaxel y 3 cursos de HDCT (1 thiotepa y Ciclofosfamida y 2 ICE). Este estudio utilizo la estratificación de riesgo con el score de Beyer. Respuesta Global 37.7%, CR 9%, SG 3a 24%.
Los pacientes con score > 2 de Beyer (alto riesgo) no se beneficiaron de HDCT. De manera interesante a pesar del rescate temprano, 23% de los pacientes no fueron trasplantados debido a que no lograron la condición de quimio sensibilidad necesaria de acuerdo al protocolo para el mismo.

Kondagunta et al, evaluó 48 pacientes, el objetivo fue evaluar la dosis segura de Carboplatino, eficacia y tolerancia de TICE. Resultados: CR 49%, OS 5a 52%. Conclusiones: primario mediastinal resistentes a todas QT salvataje. TICE bien tolerado con buena respuesta en pacientes con pronóstico malo (resistente a platino, extragonadales, progresión a una primera línea, pobre respuesta a Ifosfamida – Cisplatino).

Feldman et al, evaluó 107 pacientes, el objetivo fue evaluar SG y SLE según grupo pronostico el tratamiento que recibieron fue el diseñado por Motzer: TI x 2 y CE x3.Resultados: CR 54%, PRmt- (8%), SLE 5a 47%, SG 52%. Los pacientes con tumores primarios mediastinales o que recibieron 2 o más líneas de tratamiento tuvieron una SLE pobre. Los paciente son escore Beyer>2 no se beneficiaron de HDCT por la pobre SG y SLE.

Estudio fase III.

Lorch et al, evaluo211, el objetivo fue evaluar un curso de HDCT vs HDCT secuencial en pacientes con TCG refractario y recaída. El tratamiento recibido fue: VIP x 3 + CEC x1 vs VIP x 1 + CE x 3. El estudio se cerró de forma temprano debido a que le brazo que recibió un curso de HDCT tuvo mayor mortalidad (2 vs 12%). Los pacientes fueron estratificados según el score pronostico internacional. Resultados: No diferencia en OS pero mejor tolerancia y mejor mortalidad en HDCT secuencial.
SLE 5a: 47 vs. 45% (p: 0.45)
SG 5a: 49 vs. 39% (p: 0.057).
Los pacientes del grupo muy alto riesgo no se beneficiaron de HDCT.

SCORES PRONÓSTICOS

Son dos los escores utilizados en los estudios de HDCT con el fin de estratificar a los pacientes en grupos de riesgos y evaluar la SG y SLE en los diferentes grupos.
Score de Beyer
Grupo de Estudio de Factores Pronósticos Internacional.
En vista a que el único estudio fase III publicado utilizada el Score Internacional y las variables a evaluar son mayores, obteniendo una mejor estratificación de los pacientes; es el siguiente Score que se utilizara:

ESTUDIOS FASE II DE SALVATAJE CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA					
Estudio	Casos	Régimen	CR, %	Sobrevida	Comentario
Motzer	58	CEC	40	31% SG 2 anos	Valor pronostico a HCG y enfermedad RTP
Siegert	74	CEI	31	44% SG 2 anos	2 muertes por toxicidad
Motzer	37	TICE	57	54% SG 31 meses	Estudio de farmacocinética
Rick	80	TIP-CE	18	30% SG 3 anos	1/3 pts toxicidad neuronal periférica, HDCT solo 78%
Lotz	45	EPI-T CThio ICE	9	23% SG 3 anos	No beneficio en score Beyer>2
Kondagunta	47	TICE	49	51% SG 40 meses	Neuro y ototoxicidad permanente
Feldman	107	TICE	5	52% SG 5 anos	No beneficio en 1ro mediastinal y > 2 líneas de tto.

The International Prognostic Factors Study Group.

	Score			
Parámetro	0	1	2	3
Sitio primario	Gonodal	Extragonadal		Mediastinal No seminoma
Rpta previo	CR/PR m-	PRm+/SD	PD	-
ILP, meses	> 3	Menor o = 3	-	-
AFP	normal	Menor o = 1000	> 1000	-
HCG	< o = 1000	> 1000	-	-
Met HHC	No	Si	-	-

IPL: Intervalo libre de progresión. HHC: metástasis hueso, hígado, cerebro, PRm-: respuesta parcial MT negativos, PRm+: respuesta parcial MT negativos, SD: enfermedad estable, PD: progresión de enfermedad.
Suma de los factores: del 1 al 10
Re agrupando puntaje final: 0) _ 0; (1 o 2) _ 1; (3 o 4) _ 2; (5 o más) _ 3
Histología: Seminoma puro: menos 1, no seminoma: 0

Score Pronostico Final
Muy bajo = - 1
Bajo = 0
Intermedio = 1
Alto = 2
Muy alto = 3

RESUMEN - INDICACIONES ACTUALES PARA TPH EN TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

En todos fase II se logró el objetivo de eficacia de HDTC y TPH en TCG recurrentes.
Factores absolutos de mal pronóstico con relación a TPH:

- Refractariedad absoluta a platino.
- Progresión a tratamiento previo con altas dosis.
- Primario Mediastinal.
- Factores relativos de mal pronóstico con relación a TPH:
- Enfermedad metastásica de alto riesgo (hígado, huesos, cerebro).
- Marcador tumoral a la recurrencia (HCG mayor a 1000 U/L).
- Enfermedad resistente (duración de respuesta menor de 3 meses).
- Recaídas tardías (mayor a 2 años).

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Ciclo 1: día 1
Paclitaxel 200mg/m2 ICdía 1
Ifosfamida 2000mg/m2 días 2 al 4
Mesna 500mg/m2 0-4-8 hr de Ifo

GCSF 5ug/kg cada 12 horas iniciara a las 6 horas de finalizada la QT hasta el día previo de la aféresis.
Aféresis días 11 al 13

Ciclo 2: día 14
Paclitaxel 200mg/m2 ICdía 1
Ifosfamida 2000mg/m2 días 2 al 4
Mesna 500mg/m2 0-4-8 hr de Ifo
GCSF 5ug/kg cada 12 horas iniciara a las 6 horas de finalizada la QT hasta el día previo de la aféresis.
Aféresis días 11 al 13 (de ser necesario).

Ciclo 3, 4 y 5: día 28, los ciclos serán cada 14 a 21 días
Carboplatino 8 AUC días 1 al 3
Etoposido 400mg/m2 días 1 al 3
GCSF 5ug/kg cada 12 horas inicio 6 horas luego de la última dosis, se suspende la mañana de la infusión de células CD34 e inicia 6 horas de la infusión.
Infusión de Stem Cells día 5. .....

6. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 PROCESO DE OBTENCIÓN DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

El proceso de trasplante de precursores hematopoyéticos consta de las siguientes fases:

6.1.1 SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE DONANTE (TPH ALOGÉNICO) Y RECEPTOR

VALORACIÓN DEL DONANTE.

- Alergias
- Intervenciones previas e historia de reacción adversa a anestésicos
- Vacunaciones
- Enfermedades graves o crónicas
- Infecciones previas, especialmente antecedentes de hepatitis vírica
- Factores de riesgo de infección por HIV
- Medicaciones concomitantes
- Antecedentes hematológicos u oncológicos incluyendo tendencia a hemorragia
- Antecedentes transfusionales
- Embarazos
- Viajes al extranjero (zonas endémicas HTLV 1-2, tripanosomiasis, paludismo)
- Exploración física completa. Peso y talla.

Exploraciones complementarias (a realizar en los 30 días previos a la donación)

- Hemograma

- Pruebas de coagulación
- Grupo sanguíneo y RH
- Bioquímica completa
- Examen básico de orina
- Prueba de embarazo
- Radiografía de Tórax
- Estudio serológico para TPH alogénico (Citomegalovirus Ant. IgM – IgG, Herpes 1 Ant. IgM – IgG, Herpes 2 Ant. IgM – IgG, Rubeola Ant. IgM – IgG, Toxoplasma Ant. IgM – IgG, HAV Ant. IgM, Hepatitis B marcadores completos, HCV Anticuerpo, Epstein Barr Virus (EA IgG, EBNA IgG, VCA IgG, VCA IgM), Parvovirus B19 IgG-IgM, Varicela IgG-IgM, Chagas)

Contraindicaciones de la donación

Absolutas

- Serología HIV positiva o SIDA
- Riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones (demencia rápidamente progresiva, diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob)
- Presencia o historia de: enfermedad tumoral maligna, hematológica o autoinmune.

Temporales

- Embarazo o lactancia
- Tratamiento con anticoagulantes según su duración

Relativas

- Hepatitis vírica activa
- Serología VHC y/o HBsAg positivo
- Pacientes receptores de trasplante sólido bajo inmunosupresores
- Portadores de enfermedad de Chagas

Selección del donante (considerar de elección al de las siguientes características):

- Edad: Donante más joven
- Sexo: Evitar una donante mujer para un receptor varón
- Transfusiones: Sin antecedentes transfusionales
- Embarazos: Sin embarazos previos
- Serología CMV: Misma serología que el receptor
- Grupo sanguíneo: Mismo grupo sanguíneo que el receptor
- Compatibilidad HLA: La mayor posible.

VALORACIÓN DEL RECEPTOR.

Historia clínica y exploración física

- Enfermedades de la infancia y vacunas

- Alergia y reacciones adversas a medicamentos
- Intervenciones quirúrgicas (antecedentes anestésicos)
- Medicaciones no relacionadas al proceso de base
- Historia transfusional previa
- Antecedentes familiares valorables
- Antecedentes ginecológicos en mujeres
- Viajes a zonas endémicas de paludismo, HTLV 1-2, tripanosomiasis
- Antecedentes patológicos
- Anamnesis por aparatos

Enfermedad actual

- Fecha de inicio y sintomatología inicial
- Metodología diagnóstica empleada (estadiaje)
- Tratamientos quimioterápicos y con radioterapia
- Complicaciones de dichos tratamientos
- Resultado de dichos tratamientos
- Recidivas y sus tratamientos
- Transfusiones recibidas
- Estado actual de la enfermedad

Aspectos sociales

- Tabaquismo, enolismo y uso de otras drogas
- Hábitos sexuales
- Disponibilidad de alojamiento cercano al centro
- Medios de transporte
- Familiares de apoyo
- Coeficiente intelectual y nivel cultural

Exploración física

- Exploración física completa
- Constantes vitales
- Peso y talla, cálculo de superficie corporal
- Estado pre TPH (Índice de Karnofsky, performance status o similar)

Información básica al paciente y sus familiares

- Motivo de la indicación de TPH
- Resultados globales en términos de sobrevida
- Insistir en el porcentaje de mortalidad y complicaciones relacionado con el procedimiento:
    - Náuseas, vómitos, diarreas
    - Complicaciones inmediatas: alopecia, cistitis hemorrágica, etc.
    - Infecciones y hemorragias

  - Grado de aislamiento
  - EICH aguda (profilaxis)
  - EICH crónica
  - Cataratas/Esterilidad/Hipotiroidismo
  - Crecimiento y problemas hormonales.
- Explicar de forma esquemática el procedimiento en la primera visita y más detalladamente en la visita previa al ingreso.

Exploraciones complementarias

- TIPIFICACIÓN HLA
- Hemograma, perfil de coagulación
- Bioquímica completa
- Examen básico de orina
- Grupo sanguíneo y RH
- Prueba de embarazo en mujeres
- Tomografías de senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis
- Reevaluación del estado de la enfermedad de acuerdo al caso
- Evaluación neumológica y pruebas respiratorias funcionales completas (espirometría, DLCO)
- Evaluación cardiológica con ecocardiograma/electrocardiograma
- Evaluación odontológica
- Evaluación por Otorrinolaringología con audiometría de base
- Evaluación psicológica
- Evaluación por Servicio Social
- Evaluación ginecológica si patología previa
- Evaluación endocrinológica si patología previa
- Evaluación nefrológica si patología previa
- Muestras para quimerismo post-TPH.
- Estudio serológico para TPH alogénico (Citomegalovirus Ant. IgM – IgG, Herpes 1 Ant. IgM – IgG, Herpes 2 Ant. IgM – IgG, Rubeola Ant. IgM – IgG, Toxoplasma Ant. IgM – IgG, HAV Ant. IgM, Hepatitis B marcadores completos, HCV Anticuerpo, Epstein Barr Virus (EA IgG, EBNA IgG, VCA IgG, VCA IgM), Parvovirus B19 IgG-IgM, Varicela IgG-IgM, Chagas)

Criterios ideales de elegibilidad del paciente para TPH

- Edad: 0-60 alo-TPH, 0-75 auto-TPH
- Karnofsky: 70-100
- FEVI: mayor de 45%
- Capacidad vital forzada: mayor de 60%
- Capacidad de difusión: mayor de 60%
- Creatinina sérica: menor a 1.5 mg/dL
- Bilirrubina: menor a 2 mg/dL
- TGO: 1-2 veces VN
- TGP: 1-2 veces VN
- Peso: 95-145% del peso ideal

ESTUDIO DE HLA

Nociones Básicas

El sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) está formado por dos cadenas de ADN de 4 mega bases localizadas en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Las moléculas codificadas por los genes de esta región son fundamentales, entre otras, para la inmunidad innata y para el sistema inmune antígeno-específico. Los genes implicados en las funciones de procesamiento y presentación de antígenos con impacto en el TPH son los denominados HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y –DP.

Características de las moléculas HLA

- Cada cadena es codificada por una secuencia de ADN situada en una posición fija sobre el cromosoma (locus).
- Las variantes de la secuencia de ADN de un determinado *locus* se denominas alelos.
- La frecuencia de cada alelo difiere de unas poblaciones a otras.
- Cada individuo posee 2 alelos de cada locus, uno procedente del padre y otro de la madre.
- La probabilidad de tener un hermano HLA idéntico es = $1 - (3/4)^n$ (n= n°de hermanos).
- Los alelos de diferentes locus no se asocian al azar, sino que existen desequilibrios de ligamiento (ej. A*01-B*08-DRB1*03; A*03-B*07-DRB1*15) es decir determinados alelos se agrupan en un cromosoma dando lugar a haplotipos frecuentes.
- El conjunto de genes heredados en bloque de un progenitor se llama haplotipo. El concepto de haplotipo es importante porque implica la herencia de otros genes situados en la misma zona cromosómica.

Clases de moléculas de HLA de interés en el TPH

Moléculas	Clase I	Clase II
Cadenas	1α + 1β2 microglobulina	1α + 1β
Locus	A, B y C	DR, DP y DQ
Presentan	Antígenos intracelulares (virus)	Antígenos extracelulares
Expresión en	Todas las células excepto hematíes	Macrófagos, CD, LB, LT activados
Inducen	Respuesta citotóxica	Activación células colaboradores

- **Tificación HLA**
- Dado que las regiones polimórficas de las moléculas HLA expuestas en la membrana celular son las más importantes en la respuesta alogénica. La tipificación de las moléculas HLA se basa en los polimorfismos de los exones 2 y 3 para las moléculas HLA y del exón 2 para las moléculas de clase II.

Nivel resolución	Metodología	Identifica	Como se expresa
Bajo (antígeno)	Serología o ADN	Ag o grupo de alelos	Serología: B62 ADN: B*15
Intermedio	ADN	Que alelos pueden ser	B*15ADE (incluye alelos B*1501, B*1502, B*1503, B*1504, B*1505, B*1506)
Alto (alelo)	Alelo	Alelo	B*1501

- **Definición de compatibilidad (match) e incompatibilidad (mismatch – MM)**

Compatibilidad (Match) HLA a nivel de:	**Donante**	**Receptor**	**Mismatch**
Antígeno (baja resolución, serológica)	**A23**	**A23**	
Antígeno (baja resolución ADN)	**A*23**	**A*23**	
Alelo (alta resolución)	**A*2301**	**A*2301**	
Incompatibilidad (MM) a nivel de:			
Antígeno (baja resolución, serológica)	**A23**	**A24**	**Mayor**
Antígeno (baja resolución ADN)	**A*23**	**A*24**	**Mayor**
Alelo (alta resolución)	**A*2301**	**A*2302**	**Menor**

6.1.2 OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

CONCEPTOS

- Los progenitores obtenidos de sangre periférica han reemplazado casi en su totalidad a los de médula ósea por: recolección sin anestesia general, eliminación de múltiples aspiraciones de médula ósea, recuperación hematológica e inmunológica más rápida. Por otro lado se ha observado mayor incidencia de EICH sobre todo crónico.
- En condiciones normales hay un escaso número de precursores en sangre periférica (0.05% de leucocitos).
- El objetivo de la movilización es lograr la liberación de los precursores hematopoyéticos desde el compartimiento medular a la sangre periférica a través de factores de crecimiento asociados o no a quimioterapia.
- Otra línea de movilización está representada por los antagonistas CXCR4 (plerixafor).

FACTORES QUE AFECTAN LA MOVILIZACIÓN

- El principal factor de riesgo que puede afectar la movilización es el tratamiento mielo supresor previo (el número de ciclos de QT previos, así como la administración de alquilantes como melfalán o BCNU).
- Otro factores incluyen: edad del paciente, RT previa, la administración previa de análogos de purinas, intervalo desde el último tratamiento menor a 3 meses, afección medular por la enfermedad, MO hipo celular, infección por VIH, etc. No todos ellos han sido demostrados concluyentemente como importantes.
- En pacientes sanos (donantes) los factores que afectan la recolección son de PH son la edad del donante y el esquema de administración de factores de crecimiento hematopoyético (preferible dos administraciones al día versus una sola).

FÁRMACOS Y PAUTAS DE MOVILIZACIÓN

Citocinas sin QT

Es la pauta de movilización más utilizada por:

- Menores efectos secundarios derivados de la ausencia de mielosupresión
- Comodidad en la administración (ambulatoria, por vía SC en la mayoría de casos)
- Posibilidad de predecir el día de aféresis
- G-CSF es el agente más utilizado:
  Tras su administración SC los valores séricos alcanzan el máximo entre las 2-8 horas, con un incremento de PH hacia la 4ta hora. Se recomienda recolección a las 4-12 horas tras su administración.
  La administración cada 12 horas vs. Cada 24 horas produce una mejor colecta.
  G-CSF pegilado carece de aprobación para esta indicación.

QT + Citosinas

Esta combinación permite recoger mayor cantidad de PH como lo han demostrado varios estudios en pacientes con LNH y Mieloma Múltiple.
Se ha sugerido un posible papel de la QT en la eliminación de células tumorales residuales.
Algunos problemas con esta modalidad de movilización:

- Falta de predecibilidad del día de la aféresis.
- Mayor frecuencia de infecciones, neutropenia y hospitalización.

Plerixafor (AMD 3100)

- Es un antagonista de CXCR4, desarrollado inicialmente para el tratamiento del VIH, aunque rápidamente se observó su capacidad movilizadora de PH.
- Mecanismo de acción: Inhibición reversible de la unión de SDF-1 a su receptor lo que produce liberación de PH desde el compartimiento medular en la sangre periférica.
- Diversos estudios han demostrado un aumento significativo de la capacidad movilizadora de este fármaco, en combinación con G-CSF. Por ello, plerixafor

ha sido aprobado recientemente por la FDA y la EMEA para pacientes con LNH y mieloma múltiple con capacidad de escasa movilización de PH.

- Problemas potenciales: Movilización de células tumorales, como se ha demostrado en algunos estudios de pacientes con MM y LMA. Se desconoce si estas células poseen la misma viabilidad y sensibilidad a la QT y si los resultados del TPH se ven comprometidos a largo plazo.

INICIO DE LA AFÉRESIS

En la actualidad se utiliza el recuento de células CD34 determinado por citometría de flujo como indicador del día de inicio de las aféresis.

No se recomienda iniciar la aféresis si la cifra de células CD34 en sangre periférica es inferior a 5/uL.

En las pautas de movilización que asocian QT se aconseja iniciar la monitorización de células CD34 coincidiendo con la recuperación hematológica periférica, cuando el recuento de leucocitos supere la cifra de $1x10^9$/L.

CELULARIDAD RECOMENDADA

La dosis óptima de células CD34 a infundir no está aún determinada. Vendrá determinada por factores como tipo de TPH o la manipulación posterior del producto de aféresis, que puede condicionar la pérdida de una gran parte de los PH.

Diferentes estudios ha establecido la relación existente entre la dosis de CD34 administradas y la rapidez del injerto hematopoyético, aunque probablemente estén implicados otros factores como las subpoblaciones de células CD34.

Tradicionalmente, el mínimo de células CD34 a obtener se ha fijado, sobre todo en lo que se refiere al TPH autogénico, en ≥2 x 10^6/kg, aunque con frecuencia se utilizan dosis menores debido a pobres resultados de movilización.

ESQUEMAS DE MOVILIZACIÓN MÁS UTILIZADOS

- G-CSF 5-10 µg/Kg cada 12 horas
- G-CSF 5-10 µg/Kg cada 12 horas + Plerixafor
- Ciclofosfamida 1.5 gr/m^2 + G-CSF 5-10 µg/Kg cada 12 horas
- ESHAP + G-CSF 5 µg/Kg cada 12 horas

6.1.3 MANIPULACIÓN DEL INOCULO

- Eliminación de hematíes por barrera mayor del grupo.

- Eliminación de células neoplásicas del inóculo.
- Eliminación de linfocitos T del inóculo.

6.1.4 CONSERVACIÓN DE LOS PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

En fresco hasta su infusión de forma inmediata tras su obtención, o crio preservados a -80 a -196 °C.

6.1.5 ACONDICIONAMIENTO

Existen numerosos esquemas de acondicionamiento para TPH autólogo y alogénico. Se debe buscar controlar la enfermedad con la mínima toxicidad. El tratamiento ideal debe ser capaz de erradicar la enfermedad, tener una morbilidad aceptable, sin mortalidad relacionada con el tratamiento y, en el receptor alogénico, un efecto inmunosupresor suficiente para evitar el rechazo del implante y tener un potente efecto injerto frente tumor. Se distinguen dos modalidades de acondicionamiento: mielo ablativo y no mielo ablativo o de intensidad reducida.

Objetivos del tratamiento de acondicionamiento en el TPH alogénico

Mieloablativo	De Intensidad Reducida
▪ Erradicación de la clona maligna ▪ Inmunosupresión suficiente para permitir el implante funcional y permanente ▪ Aceptable mortalidad relacionada al tratamiento	▪ Menor capacidad erradica dora ▪ Intensa inmunosupresión post-TPH para lograr un quimerismo completo ▪ Mínima mortalidad relacionada al tratamiento

Fármacos más utilizados en el tratamiento de acondicionamiento

Agentes mieloablativos y no mieloablativos	Agentes inmunosupresores
Ciclofosfamida Melfalán Etopósido Tiotepa Cisplatino Irradiación corporal total Busulfán BCNU Citarabina Carboplatino Fludarabina	Ciclofosfamida Fludarabina ATG/ALG Irradiación corporal total

Hidratación Pre-Acondicionamiento

Objetivo

1. Mantener un adecuado aporte hídrico
2. Minimizar el riesgo de cistitis hemorrágica manteniendo una buena diuresis

Agente	Hidratación
Ciclofosfamida	3 litros/m^2 c/24h EV. SF alternado con SG 5% + CO_3HNa 1/6 M 0.5 – 1 litro c/24h (100 mEq/m^2/día) KCl: 20-25 mEq en cada SF, SG 5% (100 mEq/m^2/día) Furosemida: 30mg/m^2/día repartido en sueros Iniciar 4 horas antes de la QT y finalizar 24 horas después de la última dosis.
Melfalán	1 litro SF + 20 mg furosemida 1 hora antes de MFL. Tras MLF, 2 litros SF + 10mEq KCl + 20 mg furosemida a infundir en 6-8 horas.
Otros, TBI.	2-2.5 litros/m^2 c/24 horas EV + KCl + furosemida

Tratamiento antiemético

Fármaco	Dosis
Ondansetrón u otro antagonista 5HT sólo o combinado con: Metoclopramida Difenhidramina Dexametasona	8mg c/8h EV o 1mg/h en infusión continua. Continuar hasta el día +1 - +3 post-TPH 10-60mg (0.5 mg/kg) EV c/4 horas + Difenhidramina 25mg c/8 horas EV 8mg c/8 horas EV

Toxicidades más comunes del tratamiento de acondicionamiento

- Náuseas, vómitos y diarrea
- Mucositis oro faríngea
- Parotiditis: frecuente tras TBI. Tratamiento: paracetamol.
- Alopecia
- Cutánea
- Pancitopenia
- Cistitis hemorrágica
- Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática
- Neumonitis intersticial

ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO:

Leucemia Mieloide Aguda (TPH ALOGENICO)
- Busulfan – Fludarabina
- Busufán – Ciclofosfamida
- Busulfán – Ciclofosfamida – Etopósido
- Ciclofosfamida – TBI
- Melfalán – TBI
- Etopósido – TBI

Leucemia Linfática Aguda (TPH ALOGENICO)
- Ciclofosfamida – TBI
- Etopósido – TBI
- Busulfan – Fludarabina

Leucemia Mieloide Crónica (TPH ALOGENICO)
- Busulfán – Ciclofosfamida
- Ciclofosfamida – TBI
- Etopósido – TBI

Leucemia Linfática Crónica (TPH ALOGENICO)
- Ciclofosfamida – TBI
- Busulfán – Ciclofosfamida
- BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina, Melfalán)
- BEAC (BCNU, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida)

Linfomas No Hodgkin Agresivos (TPH AUTOLOGO)
- BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina, Melfalán)
- BEAC (BCNU, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida)
- Ciclofosfamida + TBI

Linfomas No Hodgkin Indolentes (TPH AUTOLOGO)
- BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina, Melfalán)
- BEAC (BCNU, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida)
- Ciclofosfamida + TBI

Linfoma de Hodgkin (TPH AUTOLOGO)
- BEAM (BCNU, Etopósido, Citarabina, Melfalán)
- BEAC (BCNU, Etopósido, Citarabina, Ciclofosfamida)
- CVB (Ciclofosfamida, BCNU, Etopósido)

Tumor de Células Germinales (TPH AUTOLOGO)
- Carboplatino – Etopósido

Mieloma Múltiple (TPH AUTOLOGO)
- Melfalán 200

6.1.6 INFUSIÓN DE LOS PROGENITORES

En el día 0, a través de un catéter venoso central.

6.1.7 FASE APLÁSICA

Días 0 a (+12) - (+16). Fase con riesgo de complicaciones por toxicidad del acondicionamiento y por la intensa mielosupresión.

6.1.8 RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA

Progresiva recuperación hemoperiférica y quimerismo. Riesgo de desarrollar EICH.

6.1.9 RECONSTITUCIÓN INMUNE

Durante al menos 6 meses post trasplante; riesgo de complicaciones tardías infecciosas e inmunes (EICH crónico).

6.2 COMPLICACIONES [1]

6.2.1 FALLO DEL IMPLANTE

Fallo del implante primario: No haber alcanzado recuento de neutrófilos >0.5 x 10^9/L y de Hb>8g/dL auto mantenidos en el día +28 post TPH.

Fallo del implante secundario: Pérdida de al menos dos líneas celulares previamente implantadas y funcionales. Casi exclusivo de TPH alogénico.

Rechazo del injerto: Falla del implante primario por causa inmune. Producido por células efectoras residuales del huésped que rechazan el injerto del donante.

Implante pobre: Incapacidad primaria o secundaria de alcanzar valores hemoperiféricos normales a pesar de un quimerismo completo del donante.

6.2.2 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Náuseas y vómitos: Se observa desde el inicio del acondicionamiento hasta 2 semanas tras el trasplante. Incidencia muy alta (cercana al 100% si se emplea irradiación corporal total): Cy-ICT>BuCy>BEAM.

Mucositis: Debido al acondicionamineto, infecciones (bacterianas, hongos, virus), EICH agudo y crónico. Mayor en TPH alogénico que en autólogo. Melfalan en altas dosis (35%), BEAM (75%), ICT + Busulfán (75-100%).

Diarrea: Si es debido al acondicionamiento se presenta en las dos primeras semanas. En caso de causa infecciosa, sólo se encuentra causa microbiológica en el 25% de los casos. En casos debidos a EICH intestinal suele presentarse con cuadro clínico adicional de EICH. En casos por fármacos, sospechar en antidopaminérgicos usados como antieméticos, magnesio, antibióticos, etc.

6.2.3 CISTITIS HEMORRÁGICA Y DISFUNCIÓN RENAL

Cistitis hemorrágica: Presencia de hematuria, macro o microscópica, mantenida más de 7 días desde el inicio del acondicionamiento, en ausencia de otras condiciones clínicas como menstruación, sangrado ginecológico de otra causa, CID, sepsis. Incidencia del 5-35%. La etiología es Tóxica (Acondicionamiento sobre el urotelio) o Vírica (Bk virus, CMV, Virus JC, adenovirus serotipo 11)

Disfunción renal: Generalmente se presenta antes del día +100 post-TPH (generalmente entre los días +14 y +28). Los factores de riesgo son: acondicionamiento intensivo, TPH alogénico, drogas nefrotóxicas (inhibidores de calcineurina, anfotericina), toxicidad pulmonar, toxicidad hepática, sepsis.

Enfermedad renal crónica: La presentación es generalmente del día +60 a años post-TPH (generalmente entre los meses 6-18). El marcador precoz de falla renal es la presencia de albuminuria en el día +100. Se puede presentar como microangiopatía trombótica, síndrome nefrótico asociado a EICH crónico o ERC idiopática (posiblemente relacionada a EICH)

6.2.4 SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL DEL HÍGADO

Definición.

Conjunto de síntomas signos que aparecen tras el TPH como consecuencia de la toxicidad hepática del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante. Este síndrome erróneamente llamado enfermedad ven oclusiva del hígado (VOD), se caracteriza por el desarrollo, poco después del tratamiento de acondicionamiento, de:a) ictericia cutánea mucosa, b) retención hídrica no atribuible a excesivo aporte, c) hepatomegalia por lo general dolorosa.

Patogenia.

1ra Fase: Acúmulo de metabolitos tóxicos producto de la metabolización de la QT por el sistema enzimático citocromo P-450 + insuficiente metabolización de dichos metabolitos tóxicos por el sistema enzimático del glutatión. Los metabolitos tóxicos lesionan los hepatocitos y el endotelio de los sinusoides.

2da Fase: Se altera la continuidad del endotelio que forma la pared sinusiodal permitiendo el paso de hematíes al espacio de Disse. La ocupación de este espacio provoca la obstrucción progresiva del sinusoide. Esto origina hipertensión portal.

3ra Fase: Disminución de la excreción renal de sodio, retención hídrica y edemas. Finalmente fibrosis sinusoidal.

Clínica.

Desarrollo en los primeros días del TPH (+1 al +14) de ictericia, hepatomegalia y/o dolor en el hipocondrio derecho, aumento de peso, edemas, ascitis, anasarca.
Luego síntomas de falla multisistémica: trombopenia, derrame pleural, infiltrado pulmonar, insuficiencia renal, cardiaca, respiratoria. Encefalopatía y coma.

Diagnóstico.

Clínico:

- Criterios de Seattle: En los primeros 20 días post-TPH, 2 o más de los siguientes: bilirrubina > 2 mg/dL, hepatomegalia o dolor en el hipocondrio derecho, aumento de peso (>2% del basal).
- Criterios de Baltimore: En los primeros 21 días post-TPH bilirrubina > 2 mg/dL + 2 o más de los siguientes: hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso (>5% peso basal).

Histológico:

- Puede observarse: oclusión de las vénulas hepáticas, reducción excéntrica de la luz venular, fleboesclerosis, fibrosis sinusoidal, hepatocitos necróticos.

Diagnóstico diferencial.

- Infecciones: Colangitis lenta (hígado de sepsis), infección fúngica, hepatitis vírica.
- Trastornos inmunes: EICH hepática aguda.
- Toxicidad medicamentosa: CyA, Fluconazol, Itraconazol, MTX, progestágenos, Cotrimoxazol, entre otros.
- Dificultad de retorno venoso/aumento de volemia: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca congestiva, sobrecarga hídrica.

Profilaxis.

- **Modificar factores de riesgo:** Demorar TPH si hepatitis aguda, ajustar dosis de Bu y Cy, emplear Bu IV, sustituir Cy por Fludarabina, fraccionar ICT, evitar hepatotóxicos, etc.
- **Fármacos más empleados:** La mayoría de fármacos se han mostrado ineficaces: heparina sódica, prostaglandinas, antitrombina III, N-acetilcisteína, HBMP, ácido ursodeoxicólico (600-900 mg/día VO)), defibrotide.

Tratamiento de primera línea.

- **Sintomático:** Restricción hidrosalina, diuréticos, mantener volemia y perfusión renal mediante la administración de albúmina, expansores, transfusiones.
- **Específicos:** Defibrótide 6.25mg/kg en 2 horas cada 6 horas IV (25mg/día) durante 14 días.

6.2.5 OTRAS COMPLICACIONES DE ORIGEN ENDOTELIAL

- **Síndrome de hiperpermeabilidad capilar**
  - Patogenia: Lesión del endotelio vascular que produce pérdida de fluidos al tercer espacio. Edemas, poliserositis, hipotensión.
  - Incidencia: Desconocida.
  - Criterios diagnósticos: En los primero 15 días post-TPH. Aumento de peso mayor al 3% en 24 horas. Edemas generalizados que no responden a la administración de furosemida. Taquicardia, hipotensión, insuficiencia renal pre-renal, hipoalbuminemia.
  - Diagnóstico diferencial: Es precoz (antes del implante), no presenta rash cutáneo, no responde a esteroides a diferencia del síndrome del implante. No presenta ictericia ni hepatomegalia como el síndrome de obstrucción sinosoidal.
  - Factores de riesgo: Uso de G-SCF. TPH de donante no emparentado. Dosis de QT acumulada pre-TPH.
  - Tratamiento: Retiro inmediato de factores de crecimiento /Metilprednisolona.
  - Evolución: Alta mortalidad.

- **Síndrome del Implante**
  - Patogenia: Los neutrófilos, bajo la acción de citosinas endógenas liberadas durante el complejo proceso del implante y del G-SCF exógeno, se localizan a nivel de lesiones pulmonares producidas por el acondicionamiento que habrían permanecido silentes hasta el momento.
  - Incidencia. Auto-TPH: Entre el 5 y el 50% de las series publicadas. Alo-TPH: desconocida, probablemente por dificultad del diagnóstico diferencial con otras patologías.
  - Criterios diagnósticos:
    SPITZER (3 criterios mayores, o 2 mayores y un menor, en 96 horas anteriores o posteriores al implante)
    Mayores: Fiebre no infecciosa, rash cutáneo, edema pulmonar, hipoxemia.
    Menores: Aumento de peso, disfunción hepática o renal, encefalopatía.
    MAIOLINO
    Fiebre no infecciosa +
    - Rash cutáneo, o
    - Infiltrados pulmonares, o
    - Diarrea

    Desde 24 horas antes del implante hasta cualquier momento después del mismo.

- Tratamiento: Tras suspender G-CSF y sin retirar los ATB iniciar metilprednisolona 1mg/kg cada 12 horas EV x 03 días y retirada progresiva en una semana.

- **Hemorragia alveolar difusa**
  - Patogenia similar al síndrome de obstrucción sinusoidal pero a nivel pulmonar.
  - Incidencia: Auto-TPH: 1-5%. Alo-TPH: 3-7%.
  - Criterios diagnósticos:
    En los primeros 30 días de TPH:
    - Disnea, tos no productiva, taquipnea
    - Hipoxemia que requiere oxigenoterapia
    - Rx de tórax con condensaciones focales o difusas
    - Lavado broncoalveolar progresivamente hemático
    - Ausencia de patógenos en BAL
    - No mejoría al corregir trombopenia y/o balance hídrico
    - Ausencia de datos de insuficiencia cardiaca

  - Tratamiento: Metilprednisolona 250-500 mg cada 6 horas por 4-5 días, reducción en 2 a 4 semanas.
  - Evolución: Mortalidad alrededor del 75%.

- **Microangiopatía trombótica post-TPH**
  - Patogenia: Acondicionamiento + otros factores poco conocidos que producen disfunción endotelial generalizada y formación de trombos en la microcirculación.
  - Incidencia: Alo-TPH 7%. Auto-TPH menos del 4 %.
  - Manifestaciones clínicas: Anemia hemolítica, trombocitopenia o aumento del requerimiento transfusional, fiebre de causa no infecciosa, insuficiencia renal o alteraciones neurológicas.
  - Criterios diagnósticos:
    BMT (2005)
    - 2 esquistocitos por campo en extensión de sangre periférica.
    - Aumento de DHL sérica.
    - Disfunción renal o neurológica sin otras causas aparentes.
    - Test de Coombs directo o indirecto positivo.

    INTERNATIONAL WORKING GROUP (2007)
    - 4 ó más esquistocitos en sangre periférica.
    - Trombocitopenia progresiva, prolongada o de Novo.
    - Aumento brusco y persistente de DHL sérica.
    - Disminución de la concentración de Hb o incremento del requerimiento transfusional.
    - Disminución de la concentración sérica de haptoglobina.
  - Factores pronósticos
    - Inicio precoz (menos de 120 días)
    - CYa o Tacro
    - IR o alteración del SNC

    Mortalidad:
    - 0 factores: 12%
    - 1 factor: 26%

- 2-3 factores: 85%

- Formas clínicas:
  - **Nefrotoxicidad o Neurotoxicidad** asociada a inhibidores de calcineurina con anemia hemolítica microangiopática: Suele aparecer precozmente tras el TPH, en relación con niveles altos de inhibidores de calcineurina (ICN). Por lo general evolución rápida y favorable tras parar ICN.
  - **No asociada a ICN con dos formas clínicas:**
    - **Síndrome Hemolítico Urémico**
      - Insuficiencia renal (oligo anuria), anemia hemolítica microangiopática, HTA, trombopenia.
    - **Fulminante multifactorial**
      - IR, afección SNC, HTA, AHMA, trombopenia
      - Frecuente asociación con EICH, infecciones virales o fúngicas
      - Rápidamente fatal, no respuesta al tratamiento.
- **Tratamiento:**
  - Retirar ICN
  - Tratar/prevenir EICH con otros fármacos
  - Tratamiento de soporte
  - Recambios plasmáticos (menos del 50% de respuesta y alta mortalidad.

- **Síndrome de Neumonía Idiopática**
  - Patogenia: toxicidad pulmonar por acondicionamiento + alo-reactividad + citocinas inflamatorias + probablemente infecciones no detectadas.
  - Incidencia: menos de 10% en Alo-TPH, infrecuente en auto-TPH
  - Clínica: Alrededor del día + 21. Fiebre, tos no productiva, taquipnea, hipoxemia, infiltrados alveolares o intersticiales difusos en la tomografía.
  - Tratamiento: De soporte, incluida ventilación mecánica invasiva. Metilprednisolona.

- **Síndrome de Disfunción Multiorgánica.**
  - Patogenia: Afección multiorgánica por los mecanismos antes mencionados.
  - Incidencia: desconocida.
  - Clínica: Presencia de dos o más de los siguientes:
    - Disfunción SNC
    - Disfunción pulmonar
    - Disfunción renal
    - Disfunción hepática
  - Tratamiento: No hay tratamiento. Síndrome irreversible.

6.2.6 NEUTROPENIA FEBRIL

Las siguientes situaciones son indicación de comienzo de tratamiento ATB empírico:

- Cifra de neutrófilos inferior a 100/uL con cualquier signo o síntoma sugestivo de infección (incluso ausencia de fiebre)
- Cifra de neutrófilos inferior a 500/uL junto con fiebre superior a 38°C, sin otra causa obvia no infecciosa.

EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON FIEBRE EN EL CURSO DE TPH

Considerar evaluación microscópica y cultivos en muestras de sangre, orina, esputo, LBA, heridos o lesiones, líquidos orgánicos o tejidos, LCR, heces para las siguientes etiologías:

- **Infecciones bacterianas aerobias y anaerobias**
- **Infecciones fúngicas**
- **Infecciones por mico bacterias**
- **Infecciones por herpes virus y otras infecciones víricas**

Otras pruebas:
Látex criptococo, Ag Galactomanano, Ag y cultivo Legionella y Mycoplasma, P. jiroveci, toxina clostridium difficile.

6.2.7 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED AGUDA

Reacción resultante del reconocimiento como extraños de antígenos del receptor por parte de los linfocitos T del donante. Para que ocurra dicha complicación se deben cumplir las siguientes condiciones:

1. El implante debe contener células inmunocompetentes
2. El receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante o reconocer autoantígenos de forma inadecuada
3. El receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto.

TIPOS DE EICH:

- **Alogénico**
  - Agudo
  - Crónico
- **Transfusional:**
  - Secundaria a la administración de transfusiones no irradiadas en pacientes inmunodeprimidos.
  - Aparición a los 4-30 días de la transfusión.
  - Curso hiperagudo
  - Mortalidad 90%.
  - Profilaxis: Irradiación de los productos hemáticos (15-30 Gy)
- **Auto génica o sin génica:**
  - Espontánea 7-10%. Tras la administración de ciclosporina 70%
  - Requiere timo funcionante, acondicionamiento, CyA.
  - Normalmente sólo afección cutánea mínima
  - Mortalidad 0%.

CLÍNICA:

- **Inicio:** Alrededor del día +19 (extremos 5-50).
- **Incidencia:** Grados I-II (35-40% en HLA idénticos) y 40-80% en no emparentados. Grados III-IV hasta 20% (HLA idénticos) y 35% en no emparentados.
- **Clínica:**

TRES ORGANOS DIANA (piel, hígado, intestino)

- **PIEL:**
  - ✓ Eritema maculo papuloso localizado o generalizado que suele predominar en palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello, cara interna del muslo, tronco y flancos. En formas avanzadas: descamación cutánea, formación de bullas y necrosis epidérmica. No es infrecuente que se asocie a afección mucosa.
  - ✓ Diagnóstico diferencial con toxicodermia por QT o ATB, infección estafilocócia.
- **HEPATICO:**
  - ✓ Coles tasis (aumento de bilirrubina y fosfatasa alcalina)
  - ✓ Diagnóstico diferencial con SOS, sepsis, toxicidad CyA, hepatitis.
- **INTESTINAL:**
  - ✓ Forma distal: diarrea intensa, rectorragias, dolor cólico, ileo.
  - ✓ Forma proximal: anorexia, náuseas, vómitos, intolerancia alimentaria.
  - ✓ Diagnóstico diferencial con toxicidad por QT + RT e infección.
- **SIGNOS Y SINTOMAS CONCOMITANTES:**
  - ✓ Fiebre, pérdida de peso, deterioro del estado general.
  - ✓ Mucosas, conjuntivas, glándulas exocrinas y bronquios también pueden verse afectos.

- **DIAGNÓSTICO**
  - **PIEL:** Suelen obtenerse muestras de la piel de la palma de la mano, de la zona del escote o del tronco. Si bien puede servir cualquier localización afecta. Son muy útiles las biopsias punch de 3mm de diámetro alcanzando la dermis profunda.
  - **HIGADO:** Si de su estudio depende un cambio terapéutico radical puede efectuarse una biopsia hepática transparietal o, si existe trombopenia, una biopsia transvenosa por vía yugular.

- **INTESTINO:** Las mejores biopsias se obtienen a nivel gástrico (incluso cuando la diarrea es el principal síntoma). Aun cuando la fibrogastroscopía muestre una mucosa normal debe obtenerse 3-6 biopsias de la mucosa antral, desde la zona prepilórica hasta la incisura angularis. Si se observan lesiones eritematosas o úlceras deben obtenerse varias muestras de la parte central de las mismas para un correcto diagnóstico diferencial con la infección por CMV aunque también se debe biopsia la mucosa adyacente intacta.

- **GRADO DE AFECTACIÓN POR ÓRGANOS**
  - **Piel:**
    - \+ Eritema en menos 25% de SC.
    - ++ Eritema en 25-50% de SC.
    - +++ Eritrodermia generalizada
    - ++++ Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
  - **Hígado:**
    - \+ Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dL
    - ++ Bilirrubina entre 3.1 y 6 mg/dL
    - +++ Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dL
    - ++++ Bilirrubina mayor de 15 mgd/dL
  - **Intestino:**
    - \+ Necrosis del epitelio glandular y dilatación focal
    - ++ Grado I + pérdida focal o difusa de glándulas (criptas)
    - +++ Grado II + ulceración focal de la mucosa
    - ++++ Ulceración difusa

- **TRATAMIENTO PRIMERA LINEA**
  - Si sólo afección cutánea menor al 50% SC (grado I): corticosteroides tópicos de mediana a alta potencia.
  - Si progresión o grado mayor (grados II-IV)
    - Metil PDN 1mg/kg cada 12 horas durante 7-14 días según respuesta y reducción progresiva (lo más habitual 0.2 mg/kg semana)
    - Incrementar CyA hasta alcanzar niveles mayores a 200ng/ml si estaba en descenso.
  - Si EICH de tracto digestivo alto aislado: puede emplearse metil PDN durante diez días, y si respuesta reducir 0.5 mg/kg/día por 02 días, 0.25 mg/kg/día por 02 días y 0.12 mg/kg/día en adelante + Beclometasona dipropionato de liberación inmediata (8mg/día) durante 50 días.

- **TRATAMIENTO SEGUNDA LINEA>>**

Indicado si:

- Progresión tras 3 o 4 días de tratamiento
- No cambios tras 7 días
- Respuesta incompleta tras 14 días

De elección incluir al paciente en su ensayo clínico si es posible. En caso contrario la elección del tratamiento de rescate debe basarse en los datos publicados y en la experiencia del grupo. En cualquier caso, siempre añadirlo en forma precoz:

- ATG conejo 1.25mg/kg cada 48 horas (3-5 dosis)
- MMF: tasa de respuesta 42-72%.
- Alemtuzumab: tasa de respuesta 50-83%.
- Anti-TNF
- Sirolimus
- Anti CD3 OKT3
- Anti IL2-R
- PUVA y fotoaféresis extracorpórea: tasa de respuesta 30-80%. Mayor en piel>hígado>intestino.
- Pentostatina
- Células madre mesenquimales

6.2.8 EICH CRÓNICO

Es la complicación tardía más frecuente del TPH alogénico. Una de las mayores dificultades en el manejo de la EICH crónica es el establecimiento de un diagnóstico correcto y precoz.

DIAGNÓSTICO Y GRADOS

Formas de presentación:
- **De novo:** sin EICH aguda previa (35%)
- **Quiescente:** tras EICH aguda resuelta (30-40%)
- **Progresiva:** evolución del EICH aguda sin resolución (20-35%)

Mediana de inicio:
- Hermano HLA idéntico: 201 días
- TPH de donante no emparentado: 133 días
- Familiar no idéntico: 159 días

Incidencia:
- 30-80%. Muy variable en función a factores de riesgo.

Factores de riesgo comprobados:
- Edad avanzada
- DnE o con diferencias HLA

- LMC
- Donante mujer – receptor hombre
- Sangre periférica > médula ósea > cordón umbilical
- EICH aguda II-IV.

Clínica: Ver signos y síntomas por órganos

Diagnóstico:

- Requiere diagnóstico diferencial con EICH aguda, que se debe basar en las características clínicas de la reacción y no exclusivamente en criterios cronológicos.
- Presencia de al menos 1 signo clínico diagnóstico o al menos 1 manifestación característica confirmada por la correspondiente biopsia o prueba relevante.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE EICH CRÓNICO POR ÓRGANOS Y TEJIDOS

Piel: Poiquiloderma. Liquen plano. Cambios escleróticos. Morfea. Líquen escleroso.
Despigmentación.

Uñas: Distrofia. Uñas quebradizas. Estrías. Onicolisis. Pérdida ungueal.

Cuero Cabelludo: Alopecia, lesiones pápulo escamosas.

Boca: Liquen plano. Hiperqueratosis. Esclerosis (dificultad apertura de la boca). Xerostomía. Mucocele. Atrofia mucosa. Pseudomembranas. Úlceras.

Ojos: Sequedad. Dolor. Sensación de cuerpo extraño. Conjuntivitis cicatricial. Queratoconjuntivitis seca. Queratopatía punctata.

Genitales: Liquen plano. Estenosis vaginal. Erosiones. Fisuras. Úlceras.

Tracto GI: Liquen plano. Estenosis alta o del tercio medio del esófago.

Hígado: No hay criterios diagnósticos específicos. Alteraciones de Bilirrubinas, FA, TGO, TGP más de 2 veces el valor normal.

Pulmones: Bronquiolitis Obliterans por biopsia.

Aparato Locomotor: Fascitis. Rigidez o contractura articular por esclerosis. Miositis.

Otros no característicos: Trombocitopenia. Eosinofilia. Linfopenia. Anemia hemolítica. PTI. Derrames pleural o pericárdico. Neuropatía periférica. Síndrome nefrótico. Miastenia gravis. Arritmias o cardiomiopatía.

GRADACIÓN CLÍNICA

GRADACIÓN CLÁSICA:

- **LIMITADA:**
  - Afección cutánea localizada y/o
  - Disfunción hepática debida a EICH
- **EXTENSA**
  - Afección cutánea extensa o
  - Afección limitada de piel y/o hígado + alguno de los siguientes:

- Afección ocular (test Schirmer menor 5mm)
- Afección de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia.
- Histología hepática con hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis.
- Afección de otros órganos.

- **FACTORES PRONÓSTICOS**

Factores al diagnóstico

- Afección cutánea >50% SC
- Trombocitopenia $<100x10^9/L$
- EICH crónica progresiva

Riesgo según el número de factores

- 0: Bajo
- 1-2: Intermedio
- 3: Alto

- **TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA**

EICH LIMITADA

- Tratamiento tópico + sintomático

EICH EXTENSA

- En pacientes de bajo riesgo: Prednisona 1mg/kg/día
- En pacientes de riesgo intermedio/alto: Prednisona + CyA

6.2.9 COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS

- Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
- Neumonía organizativa
- Síndrome de toxicidad pulmonar tardía
- Hipertensión pulmonar
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Sarcoidosis
- Asma
- Enfermedad pulmonar obstructiva
- Enfermedad pulmonar restrictiva

6.2.10 SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST-TPH

- Lesiones precoces
- Lesiones polimórficas
- Lesiones mono mórficas (LNH, Burkitt, Burkitt-Like, mieloma, Linfoma T periférico)
- Linfoma de Hodgkin

6.2.11 COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

- Infecciones del sistema nervioso central
- Alteraciones cerebrovasculares
- Encefalopatías metabólicas
- Toxicidad farmacológica del SNC
- Complicaciones de origen inmunológico (miastenia gravis, polimiositis, neuropatías)

6.2.12 REACCIONES PSICOLÓGICAS Y ALTERACIONES PSICOPATOLÓGICAS

- Síndrome depresivo
- Síndrome ansioso
- Síndrome confusional

6.2.13 COMPLICACIONES TARDÍAS

- Alteraciones neuroendocrinas
  - Crecimiento y desarrollo
  - Desarrollo sexual
  - Disfunción tiroidea
- Alteraciones oftálmicas
  - Complicaciones del segmento posterior (daño capilar)
  - Complicaciones del segmento anterior (cataratas, queratoconjuntivitis,
- Complicaciones pulmonares (ver EICH crónico)
- Complicaciones vasculares
- Alteraciones musculo esqueléticas
  - Miopatía y miositis
  - Necrosis aséptica
  - Osteoporosis
- Problemas dentales
- Trastornos autoinmunes (AHAI, PTI, Miastenia, Polimiositis)
- Complicaciones hepáticas
  - Infección vírica
  - Hemosiderosis

6.2.14 SEGUNDAS NEOPLASIAS

- Síndrome Linfoproliferativo Post TPH: LNH B o T
- Hemopatías malignas: Leucemia nueva en células del receptor. SMD.
- Tumores sólidos: Carcinomas, Sarcomas, Tumores del SNC.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carreras E, Rovira M, Martinez C. Manual de Trasplante Hemopoyético. Cuarta Edición. Año 2010. Editorial Antares.

TRASPLANTE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS LLA

1. Ljungman P., Bregni M., Brune M., Cornelissen J., Witte TD., Dini G., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplantation advance online publication, 6 July 2009; Doi:10.1038/bmt.2009.141.
2. Schmitz N., Gratwohl A., Goldman JM. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders.Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification.Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 1996;17:471-477.
3. Goldman JM., Schmitz N., Niethammer D., Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:1-7.
4. Urbano-Ispizua A., Schmitz N., de Witte T., Frassoni F., Rosti G., Schrezenmeier H., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2002;29:639-646.
5. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M., Demirer T., Dini G., Einsele H., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. BoneMarrowTransplant 2006; 37: 439-449.
6. Mayer RS. Risk factors in atherosclerosis.Arq Bras Cardiol 1994; 63: 437-438.
7. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am SocHematolEduc Program 2006: 133-141.
8. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: A review. Bone Marrow Transplant 2007 Oct 29.
9. European Leukemia Study Registry. www.leukemia-net.org 2008.
10. Chaidos A, Kanfer E, Apperley JF. Risk assessment in haemotopoietic stem celltransplantation: Disease and disease stage. Best Pract Res ClinHaematol. 2007; 20: 125-154.
11. Loberiza F. Summary Slides 2003 - part III. IMBTR/ABMTR Newsletter 2006; 10: 6-9.
12. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched siblingallogeneic transplant in first complete remission (CR) and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in All patients: Finalresults of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993). Blood 2007 Nov 29;[Epub ahead of print].
13. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow From unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med 2004; 351: 2276-2285.
14. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 438-453.
15. Arnold R, Massenkeil G, Bornhauser M, et al. Nonmyeloablativestemcelltransplantation

in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. Leukemia 2002; 16: 2423-2428.
16. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2005; 106: 458-463.
17. Fielding AK, Goldstone AH. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphiapositiveacute lymphoblastic leukaemia.Bone Marrow Transplant.2007 Oct 29; [Epub ahead of print].

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

1. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ Bethesda, MD. 2004.
2. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic informationto cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials.Blood 2001; 98: 1752-1759.
3. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: A study from the Acute Leukemia FrenchAssociation (ALFA). Blood 2002; 100: 2717-2723.
4. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/ mutatednucleophosmin (NPMc+ AML): Biologic and clinical features. Blood; 109: 874-885.
5. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. SeminHematol 2007; 44: 259-266.
6. Frassoni F, Labopin M, Powles, et al. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Lancet 2000; 355: 1393-1398.
7. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: A comparisonstudy. Lancet 2007; 369: 1947-1954.
8. Flowers M, Parker P, Johnston L, et al. Comparison of chronic graft versus host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneicrecipients: Long term follow up of a randomized trial. Blood 2002; 100: 415-419.
9. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone MarrowTransplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood2006; 108: 4288-4290.
10. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adultrecipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. N Engl J Med 2001; 344:1815-1822.
11. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of Umbilical-Cord Blood or Bone Marrowfrom Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia.N Engl J Med 2004; 351: 2276-2285.
12. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivityin mismatched hematopoietic transplants. Science 2002; 295: 2097-2100.
13. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-celltransplantation: A phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse.J ClinOncol 2005; 23: 3447-3454.
14. Miller JS, Cooley S, Parham P, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapseand increased graft-versus-host disease (GvHD) following unrelated donor allogeneic HCT. Blood 2007; 109:5058-5061.

15. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenousleukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic celltransplantation from related and unrelated donors. J ClinOncol 2006; 24: 444-453.

MIELOMA MÚLTIPLE

1. Manual de trasplante hematopoyético. Enric Carreras, Montserrat Rovira, Carmen Martinez. 4ª edición 2010
2. J.A. Pérez-Simón, J. San Miguel, HSCT for múltiple mieloma in adults. EBMT 2008
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroup Francais du Myelome. N Eng J Med 1966; 335: 91-97.
4. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. Medical Research Council adult Leukemia Working Party. High dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma.N Eng J Med 2003; 348: 1875-1883.
5. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. IFM. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. N Eng J Med 2003; 349: 2495-2502.
6. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared withdouble autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J. Clin Oncol 2007; 25: 2434-2441
7. Moureau P, Facon T, Attal M, et al. IFM. Comparison of 200 mg/m2 melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m2 melphalan as conditioning regimens for peripheral. blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the IFM 9502 randomized trial. Blood 2002; 99: 731-735.
8. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B. Blood. 1996;87(3):1196.
9. Graft-versus-myeloma.Mehta J, Singhal S. Bone Marrow Transplant. 1998;22(9):835
10. G, Svensson H, Cavo M, Apperly J, Bacigalupo A, Björkstrand B, BladéJ, Cornelissen J, de Laurenzi A, Facon T, Ljungman P, Michallet M, Niederwieser D, Powles R, Reiffers J, Russell NH, Samson D, Schaefer UW, Schattenberg A, Tura S, Verdonck LF, Vernant JP, Willemze R, Volin L, Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983--93 and 1994--8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres.Gahrton European Group for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2001;113(1):209
11. Bensinger WI, Maloney D, Storb R. Semin Hematol. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. 2001;38(3):243.
12. Gahrton G, Tura S, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma: an update of the EBMT Registry. VIth International Workshop on Multiple Myeloma, Syllabus, Boston, MA, June 14-18, 1997.
13. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, Chauncey T, Shulman H, Appelbaum FR. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. Blood. 1996;88(7):2787
14. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, Kröger N, Moreau P, Gahrton G, Gasparetto C, Giralt S, Bensinger W. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma, International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2010;28(29):4521.

15. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Cottler-Fox M, Zangari M, Fassas A, Morris C, Anaissie E, Van Rhee F, Tricot G. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning.. J Clin Oncol. 2002;20(5):1295
16. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD, McQuaker G, Parker A, Schey S, Chakraverty RK, Craddock C, Milligan DW, Pettengell R, Marsh JC, Linch DC, Goldstone AH, Williams CD, Mackinnon S. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. J Clin Oncol. 2002;20(19):4022.
17. Pérez-Simón JA, Martino R, Alegre A, Tomás JF, De Leon A, Caballero D, Sureda A, Sierra J, San Miguel JF. Chronic but not acute graft-versus-host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation.. Br J Haematol. 2003;121(1):104.
18. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, Apperley JF, Niederwieser D, Gahrton G. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning.. Blood. 2007;109(8):3588
19. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, Juliusson G, Ahlberg L, Nagler A, Shimoni A, Sureda A, Boiron JM, Einsele H, Chopra R, Carella A, Cavenagh J, Gratwohl A, Garban F, Zander A, Björkstrand B, Niederwieser D, Gahrton G, Apperley JF. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Chromic Leukaemia Working Party of the EBMT Blood. 2005;105(11):4532.
20. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic. stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2003; 102: 1927-1929.
21. 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: 542-545.

LINFOMA HODGKIN

1. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. J Clin Oncol. 1997;15(2):528.
2. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D, Voss N, Connors JM Blood. 1991;77(10):2292.
3. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. Brice P, Bastion Y, Divine M, Nedellec G, Ferrant A, Gabarre J, Reman O, Lepage E, FerméC Cancer. 1996;78(6):1293.
4. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. Viviani S, Santoro A, Negretti E, Bonfante V, Valagussa P, Bonadonna G Ann Oncol. 1990;1(2):123.
5. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A Blood. 2000;96(4):1280.

6. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J Br J Haematol. 2004;124(5):645.
7. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, Hoppe RT, Long GD, Hu WW, Wong RM, Brown BW, Blume KG. Blood. 1997;89(3):801.
8. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. Perz JB, Giles C, Szydlo R, O'Shea D, Sanz J, Chaidos A, Wagner S, Davis J, Loaiza S, Marin D, Apperley J, Olavarria E, Rahemtulla A, Lampert I, Naresh K, Samson D, MacDonald D, Kanfer EJ Bone Marrow Transplant. 2007;39(1):41
9. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sienawski M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Kisro J, Metzner B, Berdel WE, Diehl V, Engert A Ann Oncol. 2005;16(1):116.
10. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, Avalos B, Pohlman B, Marcucci G, Sobecks R, Lin T, Andrèsen S, Copelan E Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(12):1343.
11. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Evens AM, Altman JK, Mittal BB, Hou N, Rademaker A, Patton D, Kaminer L, Williams S, Duffey S, Variakojis D, Singhal S, Tallman MS, Mehta J, Winter JN, Gordon LI Ann Oncol. 2007;18(4):679.
12. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, Scott JG, McCrae J, Murray C, Pantalony D. J Clin Oncol. 1993;11(4):704.
13. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's disease: the impact of involved field radiotherapy on patterns of failure and survival. Poen JC, Hoppe RT, Horning SJ Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36(1):3
14. Patterns of failure following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation with involved field radiotherapy for relapsed/refractory Hodgkin's disease. Mundt AJ, Sibley G, Williams S, Hallahan D, Nautiyal J, Weichselbaum RR Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;33(2):261.
15. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiashvili N
16. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry.Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM J Clin Oncol. 1999;17(2):534.
17. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse.Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R,

Caballero MD, Vidal MJ, Petit J, López A, Lahuerta JJ, Carreras E, García-Conde J, García-Laraña J, Cabrera R, Jarque I, Carrera D, García-Ruiz JC, Pascual MJ, Rifón J, Moraleda JM, Pérez-Equiza K, AlbóC, Díaz-Mediavilla J, Torres A, Torres P, Besalduch J, Marín J, Mateos MV, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E, Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. Ann Oncol. 2005;16(4):625.

18. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO Ann Oncol. 2002;13(9):1370
19. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplant in relapsed Hodgkin's disease--a pragmatic prognostic index. O'Brien ME, Milan S, Cunningham D, Jones AL, Nicolson M, Selby P, Hickish T, Hill M, Gore ME, Viner CBr J Cancer. 1996;73(10):1272.
20. Autologous stem cell transplantation for refractory and relapsed Hodgkin's disease: factors predictive of prolonged survival. Burns LJ, Daniels KA, McGlave PB, Miller WJ, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ Bone Marrow Transplant. 1995;16(1):13.
21. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. Crump M, Smith AM, Brandwein J, Couture F, Sherret H, Sutton DM, Scott JG, McCrae J, Murray C, Pantalony D. J Clin Oncol. 1993;11(4):704.
22. Autologous stem cell transplantation for refractory and relapsed Hodgkin's disease: factors predictive of prolonged survival. Burns LJ, Daniels KA, McGlave PB, Miller WJ, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ Bone Marrow Transplant. 1995;16(1):13.
23. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J Blood. 2001;97(3):616.
24. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, Gascoyne RD, Hogge DE, Nantel SH, Shepherd JD, Smith CA, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Voss NJ, Nevill TJ Blood. 2005;106(4):1473.
25. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: long-term follow-up in 128 patients. Bierman PJ, Bagin RG, Jagannath S, Vose JM, Spitzer G, Kessinger A, Dicke KA, Armitage JO Ann Oncol. 1993;4(9):767.
26. Early lymphocyte recovery post-autologous haematopoietic stem cell transplantation is associated with better survival in Hodgkin's disease. Porrata LF, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Geyer SM, Markovic SN Br J Haematol. 2002;117(3):629.
27. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, Armitage JO Ann Oncol. 2002;13(9):1370.
28. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, Horwitz S,

Moskowitz AJ, Noy A, Palomba L, Perales MA, Portlock C, Straus D, Maragulia JC, Schoder H, Yahalom J Blood. 2012;119(7):1665.

29. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, Moskowitz CH Blood. 2010;116(23):4934.
30. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, Magagnoli M, Mazza R, Nozza A, Giordano L, Rodari M, Rinifilo E, Chiti A, Santoro A Br J Haematol. 2009;145(3):369
31. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, Sarina B, Todisco E, Anastasia A, Magagnoli M, Mazza R, Nozza A, Giordano L, Rodari M, Rinifilo E, Chiti A, Santoro A Br J Haematol. 2009;145(3):369
32. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, Zhang Z, Filippa D, Teruya-Feldstein J, Kewalramani T, Moskowitz AJ, Rice RD, Maragulia J, Vanak J, Trippett T, Hamlin P, Horowitz S, Noy A, O'Connor OA, Portlock C, Straus D, Nimer SD. Br J Haematol. 2010;148(6):890.
33. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G, Thomas J, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G Blood. 2003;102(1):53.
34. HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. A. Sureda EBMT2008, chapter 30- Pag454-463
35. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM, Falda M, Guidi S, Ciceri F, Bonini A, Ferrari S, Malagola M, Morello E, Milone G, Bruno B, Mordini N, Viviani S, Levis A, Giordano L, Santoro A, Corradini P, Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo Blood. 2010;115(18):3671.
36. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, Kanz L, Slavin S, Cornelissen JJ, Gramatzki M, Niederwieser D, Russell NH, Schmitz N J Clin Oncol. 2008;26(3):455

LINFOMA NO HODKIN

1. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 183-196.

2. Mounier N, Gisselbrecht, C, Briere, J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: A matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Ann Oncol 2004; 15: 1790-1797.
3. Mounier N, Simon D, Haioun C, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. J Clin Oncol 2002; 20: 1426-1427.
4. Reimer P, Ruediger T, Schertlin T, et al. Autologous Stem Cell Transplantation as First-Line Therapy in Peripheral T-Cell Lymphomas. A Prospective Multicenter Study. ASH
5. Annual Meeting Abstracts 2005; 106: 2074.
Vose JM, Zhang M-J, Rowlings PA, et al. Autologous Transplantation for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 2001; 19: 406-413.
6. Lerner RE, Burns LJ. Transformed lymphoma: An Achilles' heel of non-Hodgkin's lymphoma. BM Transplant 2003; 31: 531-537.
7. Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Variable outcome according to pathologica subtype. Br J Haematol 2003; 120: 978-985.
8. Vellenga E, van Putten WLJ, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL. A prospective randomized HOVON trial. Blood 2007: blood-2007-08-108415.
9. Peniket AJ, de Elvira MCR, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: Allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 667-678.
10. Doocey RT, Toze CL, Connors JM, et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2005; 131: 223-230.

LINFOMA DE BAJO GRADO

1. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104: 1258-1265.
2. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. Blood 1999; 94: 3325-3333.
3. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, et al. Intensification of salvage treatment with highdose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2001; 114: 333-341.
4. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1997; 15: 445-450.
5. Colombat P, Donadio D, Fouillard L, et al. Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: A France Autogreffe retrospective study of 42 patients. Bone Marrow Transpl 1994; 13: 157-162.
6. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3918-3927.
7. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: Results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104: 2667-2674.

8. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. Blood 2005; 105: 3817-3823.
9. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: The GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 2006; 108: 2540-2544.
10. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997; 90: 4201-4205.
11. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. Blood 1998; 92: 1832-1836.
12. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, et al. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol 2004; 127: 311-321.
13. Van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003; 102: 3521-3529. al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. Blood 2004; 104: 3797-3803.
14. Nagler A, Slavin S, Varadi G, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 1021-1028.
15. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: Low incidence of toxicity, acute graftversus-host disease, and treatment-related mortality. Blood 2001; 98: 3595-3599.
16. 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: 3390-3400.
17. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. Blood 2000; 96:2419-2425.
18. Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reducedintensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 104: 3865-3871.
19. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. Blood 2004; 103: 428-434.
20. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: Impact of rituximab on immunomodulation and survival. Exp Hematol 2004; 32: 28-35.
21. Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. Blood 2002; 99: 1071-1078.
22. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Blood 2002; 100: 4310-4316.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIRECCIÓN MEDICINA INEN
DIRECCIÓN DE CONTROL DE CANCER V°B° INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Departamento de Oncología Médica V°B° INEN

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 355: 2408-2417.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia. Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2006; 108: 1809-1820. Epub 2006 May 18.
3. Apperley JF. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007; 8: 1018-1029.
4. Apperley JF. Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007; 8: 1116-1128.
5. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006; 108: 28-37.
6. Guglielmi C, Arcese W, Hermans J, et al. Risk assessment in patients with Ph+ chronic myelogenous leukemia at first relapse after allogeneic stem cell transplant: An EBMT retrospective analysis. The Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95: 3328-3334.
7. Guglielmi C, Arcese W, Brand R, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: Prognostic relevance of the initial cell dose. Blood 2002; 100: 397-405.
8. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to Imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2003; 17: 1707-1712

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

1. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukaemia: The EBMT transplant consensus. Leukaemia 2007; 21:12-17.
2. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-449.
3. Dreger P, Brand R, Milligan D, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: A population-matched analysis. Leukaemia 2005; 19: 1029-1033.
4. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor risk chronic lymphocytic leukaemia. Blood 2005; 106: 4389-4396.
5. Dreger P, Brand R, Michallet M. Autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia. Semin Hematol 2007; 44: 246-251.
6. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, et al. Autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukaemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses. Results of the MRC Pilot Study. Blood 2005; 105: 397-404.
7. Ritgen M, Stilgenbauer S, von Neuhoff N, et al. Graft-versus-leukaemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukaemia with unmutated immunoglobulin variable heavy chain gene status: Implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR. Blood 2004; 104: 2600-2602.
8. Moreno C, Villamor N, Esteve J, et al. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia. Blood 2006; 107: 4563-4569.

9. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M, et al. Evidence of a graft-versus-leukaemia effect in chronic lymphocytic leukaemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stemcell transplantation: The Cooperative German Transplant Study Group. J Clin Oncol 2003;21: 2747-2753.
10. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukaemia. J Clin Oncol 2005; 23: 3819-3829.
11. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2007; 137: 355-363.
12. Brown JR, Kim HT, Li S, et al. Predictors of Improved Progression-Free Survival AfterNonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Chronic Lymphocytic Leukaemia. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 1056-1064.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

1. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J ClinOncol 2000;18:2413–2418.
2. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J ClinOncol 2005;23:6549–6555.
3. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, VlamisV. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and factors for survival and toxicity. J ClinOncol 1996;14: 1098–1105.
4. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. J ClinOncol1994;12:1223–1231.
5. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J ClinOncol 2000;18:1173- 1180.
6. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. J ClinOncol 2000;18:3346–3351.
7. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. J ClinOncol 2001;19:81–88.
8. Lotz JP, Bui B, Gomez F, et al. Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II multicentric TAXIF trial. Ann Oncol 2005;16:411–418.
9. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamidefollowed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. J ClinOncol 2007;25:85–90.
10. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patientswithpreviously treated germcell tumors: results and prognostic factor analysis. J ClinOncol 2010;28:1706–1713.
11. AnjaLorch, Christian Kollmannsberger et al, Single Versus Sequential High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: A Prospective Randomized Multicenter Trial of the German Testicular Cancer Study Group. J ClinOncol 2007;25:2778-2784

12. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. J ClinOncol 28:4906-4911.
13. J. Beyer, A. Kramar,et al. High-Dose Chemotherapy as Salvage Treatment in Germ Cell Tumors: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables. J ClinOncol14:2638-2645.