

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

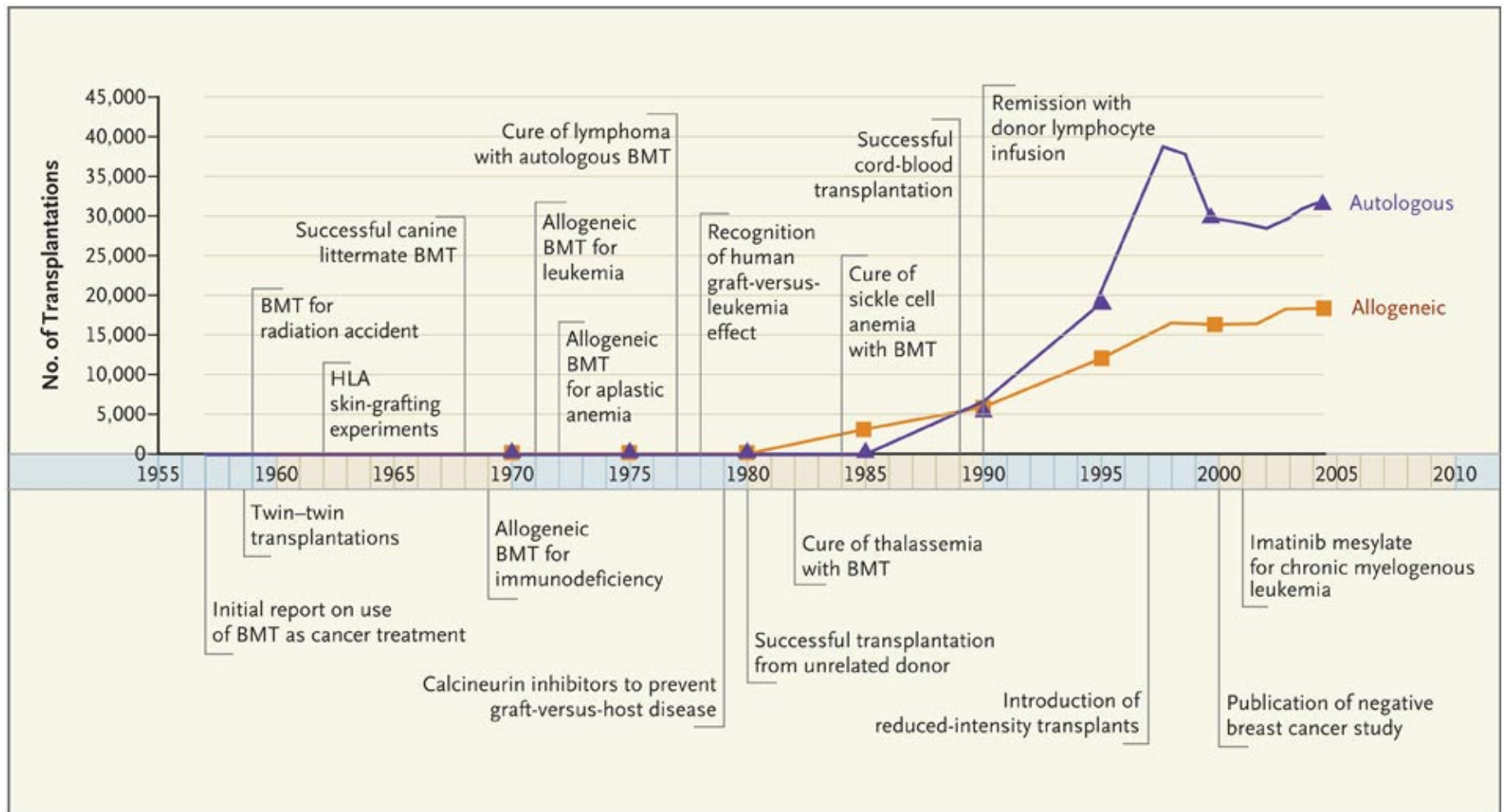
Curso ONT-GETH 2018

Santiago de Compostela, 1 de Febrero de 2018

Dr. Jorge Gayoso
Médico Adjunto ONT



INTRODUCCION: Historia del TPH



Hematopoietic-Cell Transplantation at 50

Frederick R. Appelbaum, M.D.

N ENGL J MED 357:15 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 11, 2007

¿Qué es el TPH?

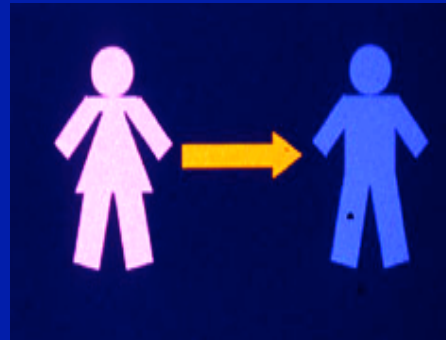
El TPH es un procedimiento de terapia celular que pretende la **sustitución de un sistema linfoide y/o hematopoyético, previamente alterado, por otro sano** capaz de reconstituir una linfo-hemopoyesis normal a largo plazo.

Los PH, obtenidos de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, pueden proceder del mismo paciente (**Trasplante autólogo**), o de un donante -familiar o no emparentado- histocompatible (**Trasplante alogénico**).

Auto-TPH



Alo-TPH



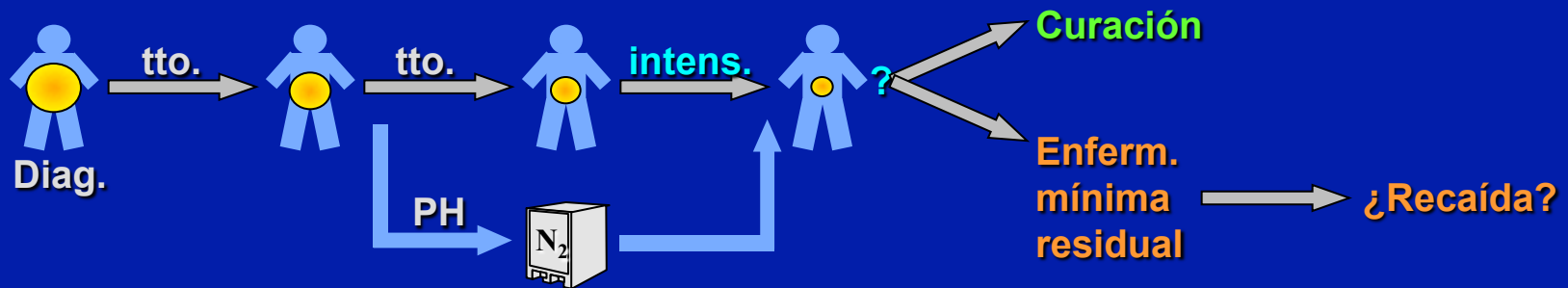
Singénico (Gemelos)

Familiar } HLA idéntico

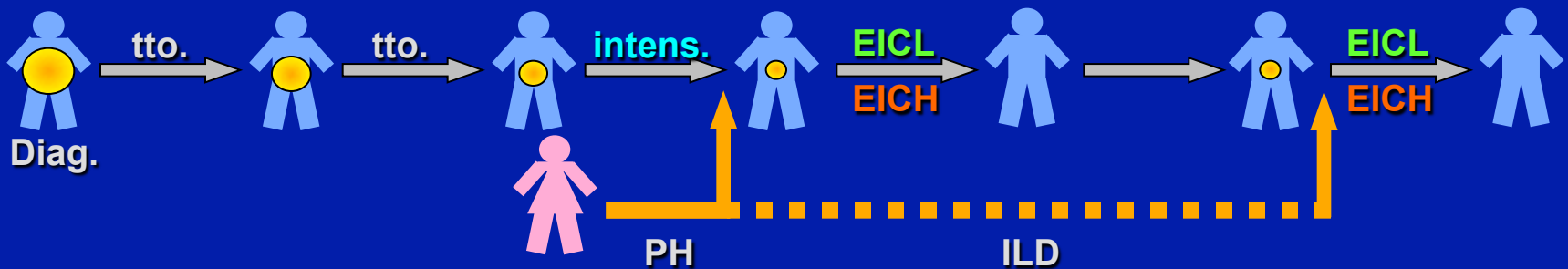
DNE } HLA no idént.

Fundamento terapéutico del TPH

Autólogo: Se basa en la intensificación quimio-radioterápica



Alogénico: Se basa en la intensificación y en el efecto inmunoterápico del injerto



Indicaciones del Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos (TPH)

Neoplasias hematológicas

(Leucemias, linfomas, SMD, mielomas, etc)

Tumores sólidos

(Carcinomas, sarcomas, neuroblastomas, etc)

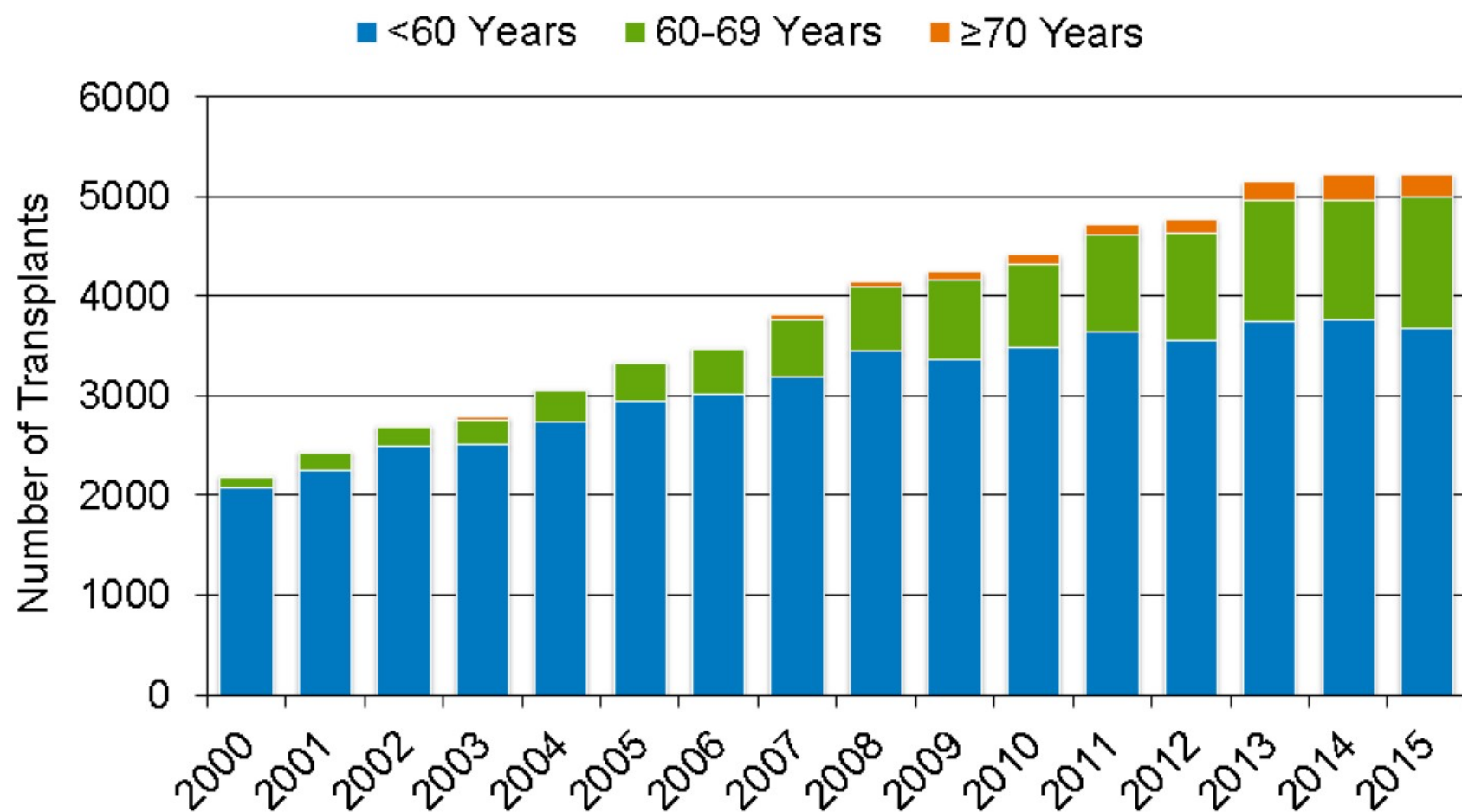
Aplasias medulares severas

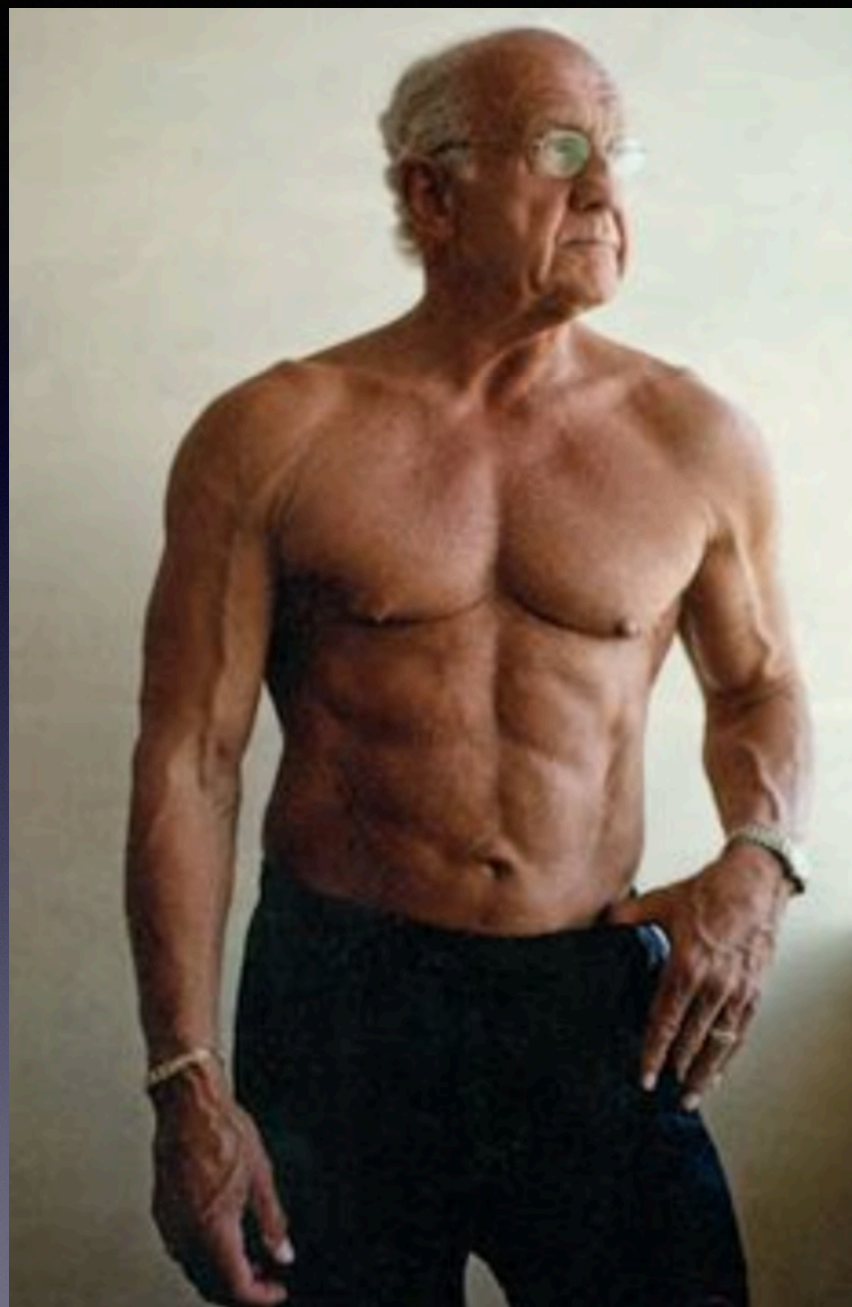
(Adquiridas, congénitas, Fanconi)

Enfermedades genéticas graves

(Inmunodeficiencias, hemoglobinopatías, etc)

Trends in Allogeneic HCT by Recipient Age[^]





How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation

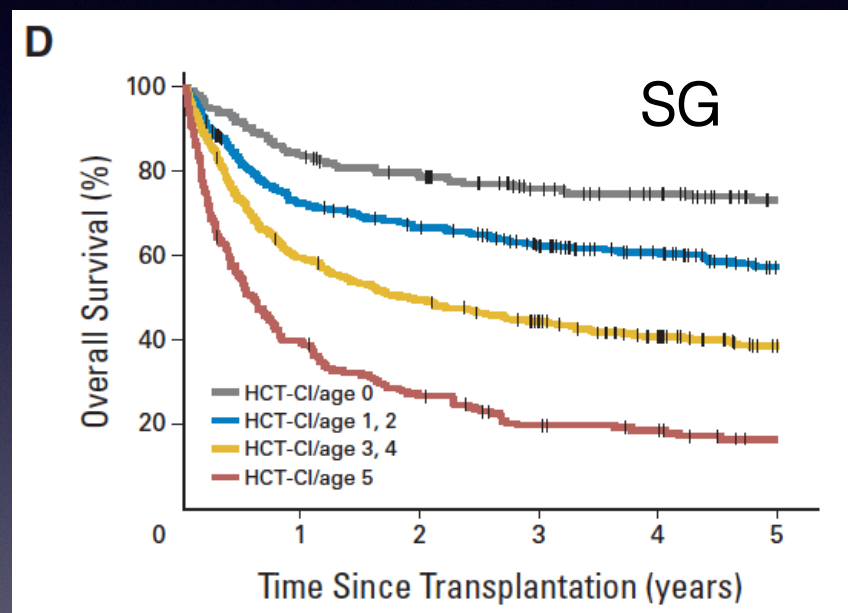
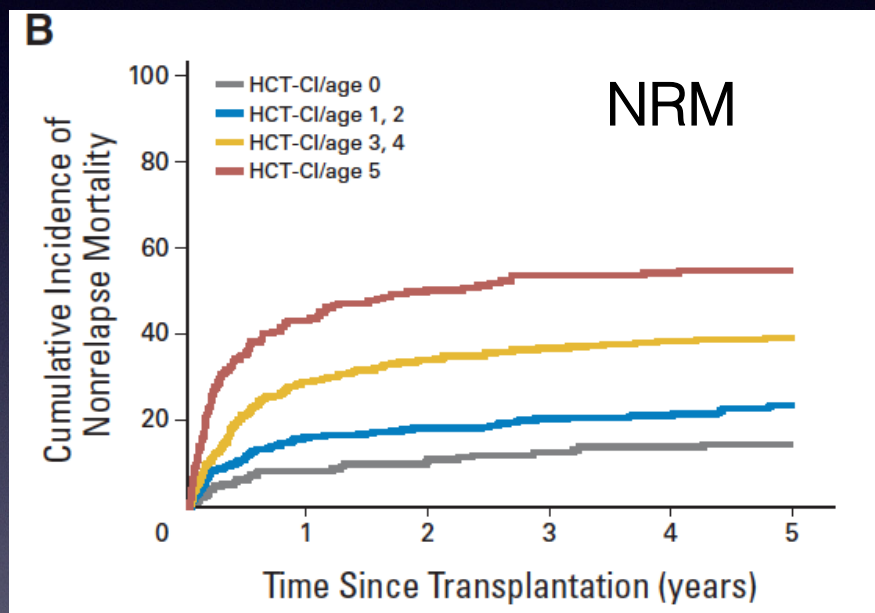
M Hamadani¹, M Craig¹, FT Awan² and SM Devine³

Table 5 Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index^a

<i>Comorbidity</i>	<i>Explanation</i>	<i>HCT-CI score</i>
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, congestive heart failure ^b , myocardial infarction or EF ≤ 50%	1
IBD	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics	1
CVD	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine > 2 mg 100 mL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLCO and/or FEV1 66–80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's history, excluding non-melanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLCO and/or FEV1 ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

Comorbilidad y Edad (HCT-CI+Age)

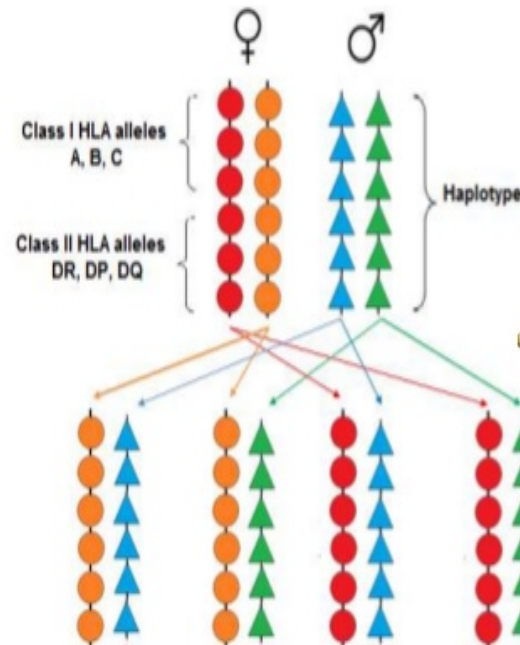
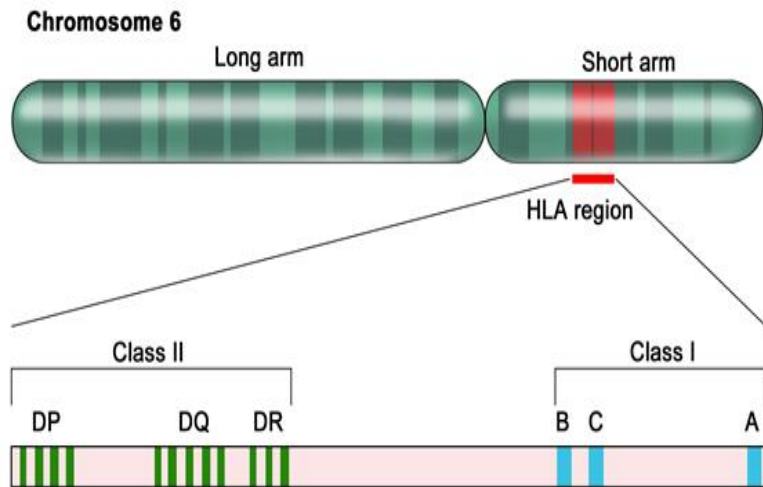
Edad ≥ 40 años: +1



Sorrer M et al. J Clin Oncol. 2014 Aug 25 (Epub)

El sistema de histocompatibilidad HLA

HLA Complex



•‘Haplotype’: a combination of alleles at adjacent loci on a chromosome that are inherited together.

•Breeding between two heterozygous individuals results in children with 4 possible genotypes

•There is a 1 in 4 chance of a complete match between two siblings

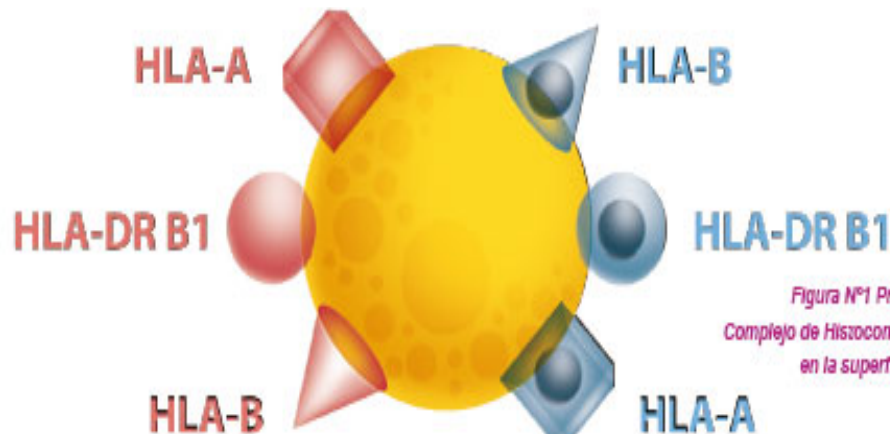
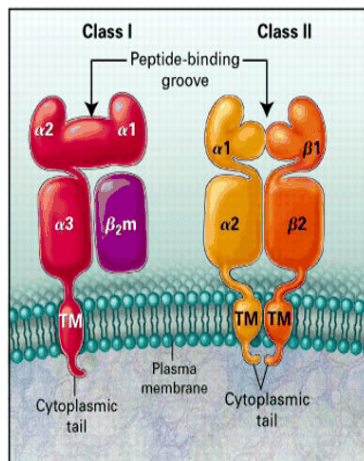
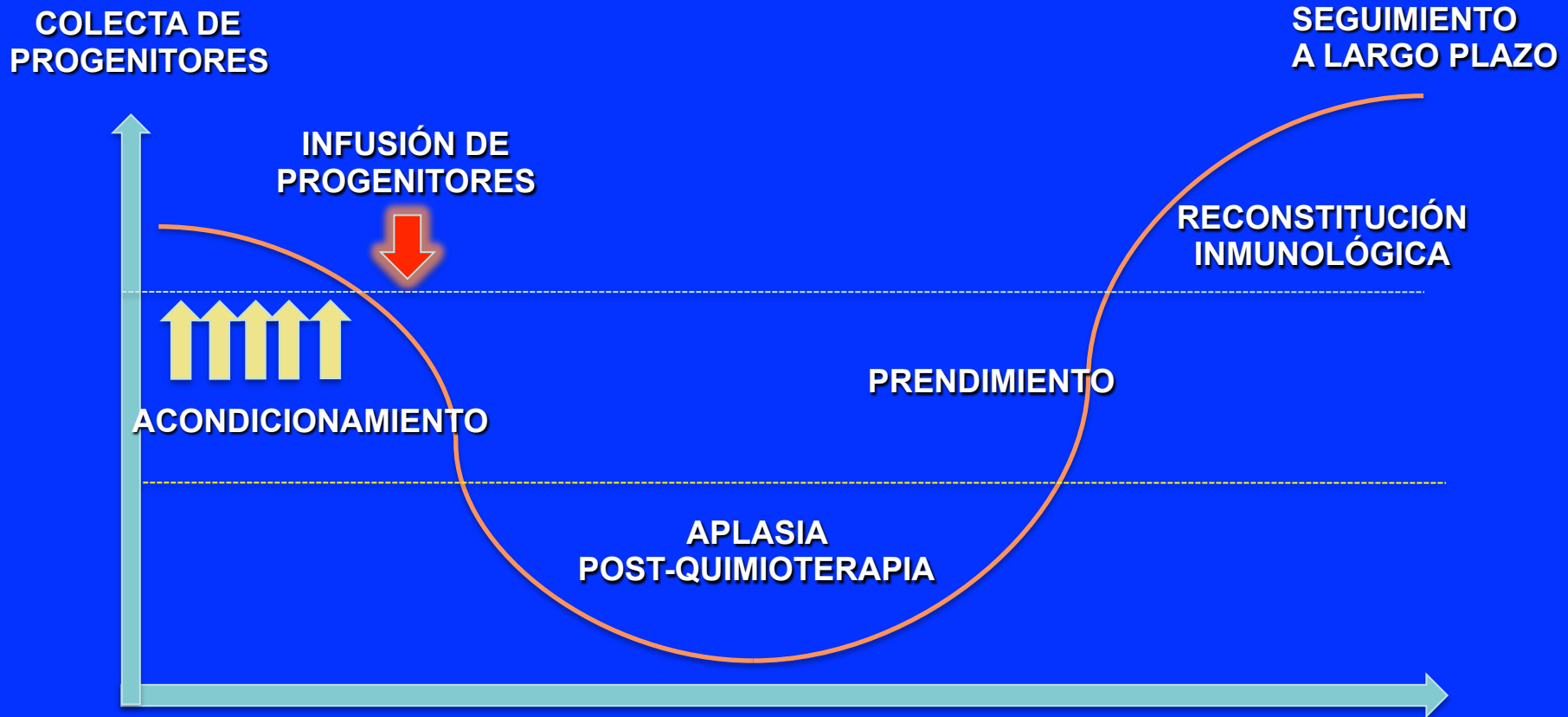


Figura N°1 Proteínas del Complejo de Histocompatibilidad en la superficie celular.

Donantes para TPH alogénico

1. Hermano HLA-idéntico
2. Hermano no HLA-idéntico
3. Donante no emparentado HLA-idéntico
4. Donante no emparentado no idéntico
5. Sangre de Cordón Umbilical
6. Donante familiar Haploidéntico

ETAPAS DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO (TPH)

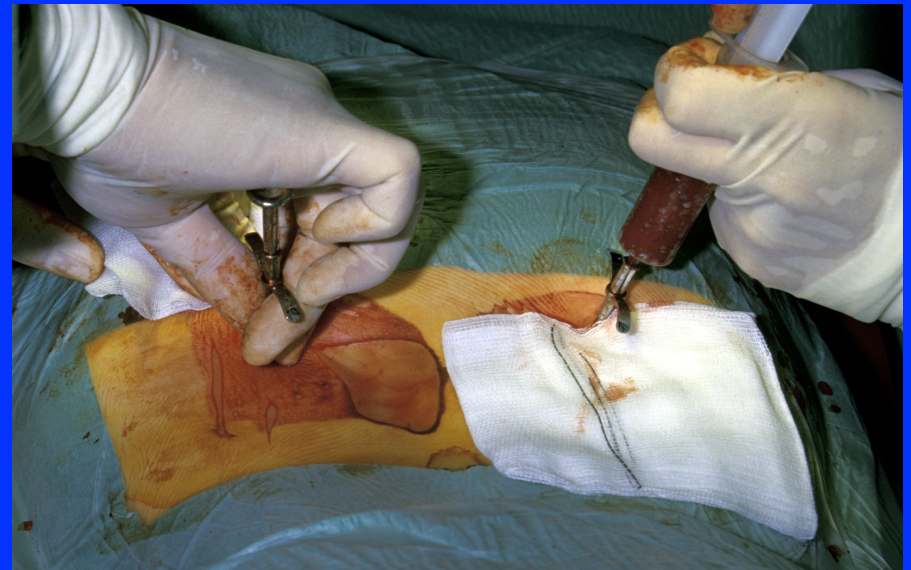


Procedimientos de la Donación

- Registro del donante (web, CRT)
- Toma de muestra: sangre o saliva
- Tipaje HLA (Inmunología)
- Registro en REDMO → WMDA
- Contacto si necesidad de donación (meses-años)
- Reconocimiento médico
- Tipaje HLA de confirmación/ampliación
- Donación MO vs SP

Extracción y colecta de MO bajo anestesia (1995)

(CN: $1-3 \times 10^8/\text{kg}$)



**Colecta de PH mediante
movilización y aféresis
($CD34 > 2 \times 10^6/kg$). 1996**

Banco de Sangre



TPH SCU: Unidad de SCU

Identidad HLA mínima de 4/6

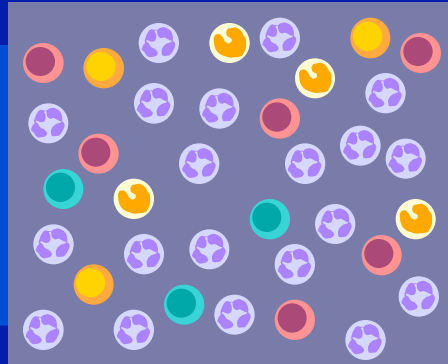
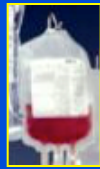
$CNT \geq 2 \times 10^7 / kg$

$CD34+ \geq 1.5 \times 10^5 / kg$

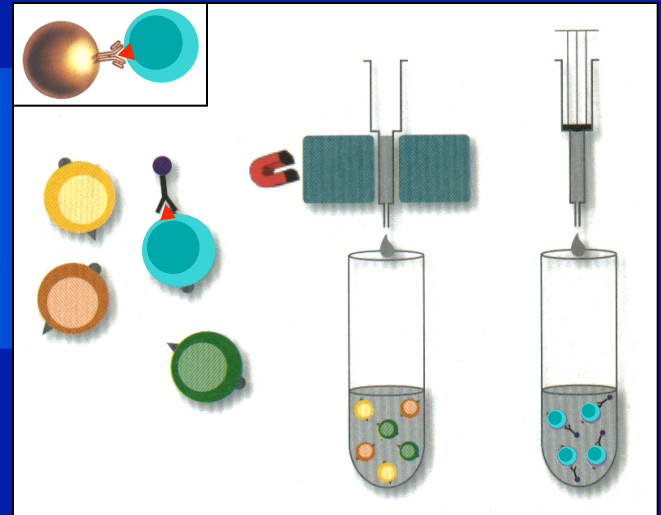
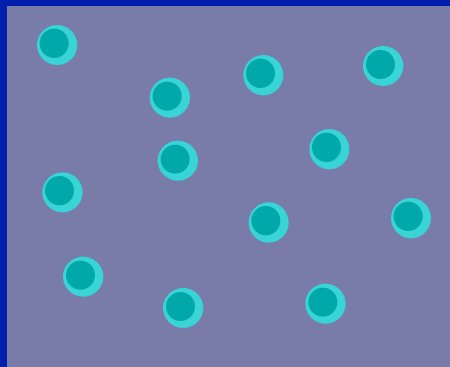


Dilución Método de NY

Selección de progenitores hematopoyéticos



CD34+



Criopreservación

Congelación programada



Conservación en N_2 líquido ($-196^{\circ}C$)



Descongelación rápida



Infusión



Ingreso en la unidad de aislamiento.

Medidas de higiene y aislamiento simple + sistema de aire filtrado con filtros HEPA y presión positiva.



Tratamiento preventivo y de soporte

Colocación de catéter central tunelizado

Tratamiento preventivo antiinfeccioso:

- medidas de aislamiento
- dietas pobres en gérmenes
- profilaxis antibiótica (bacterias, hongos, parásitos, virus)

Profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped en alo-TPH (inmunosupresores)

Soporte nutricional (parenteral, enteral...)

Soporte trasfusional (hemoderivados radiados, filtrados, CMV-)

Tratamiento antibiótico de amplio espectro

Factores de crecimiento

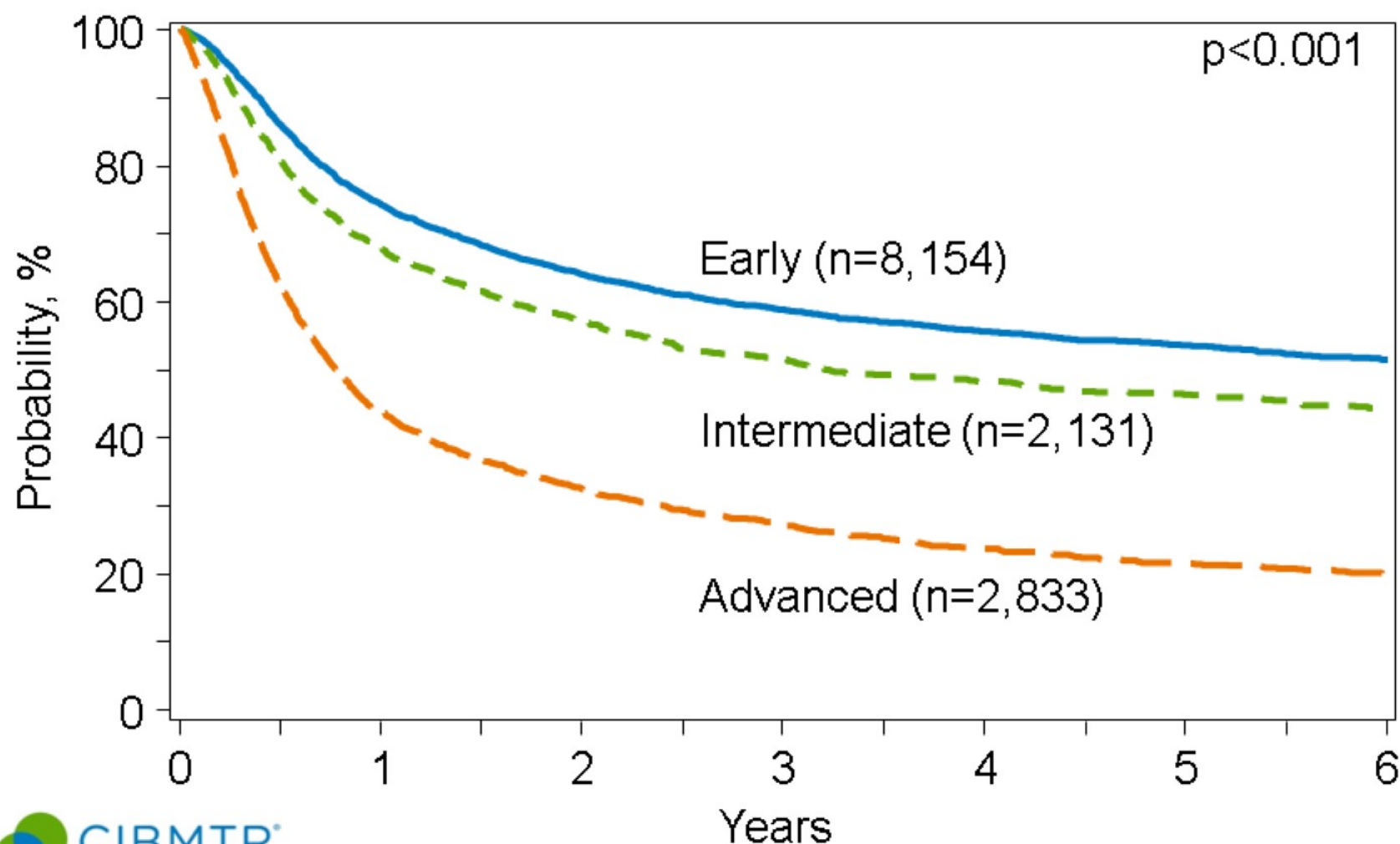
Factores determinantes de los resultados del TPH



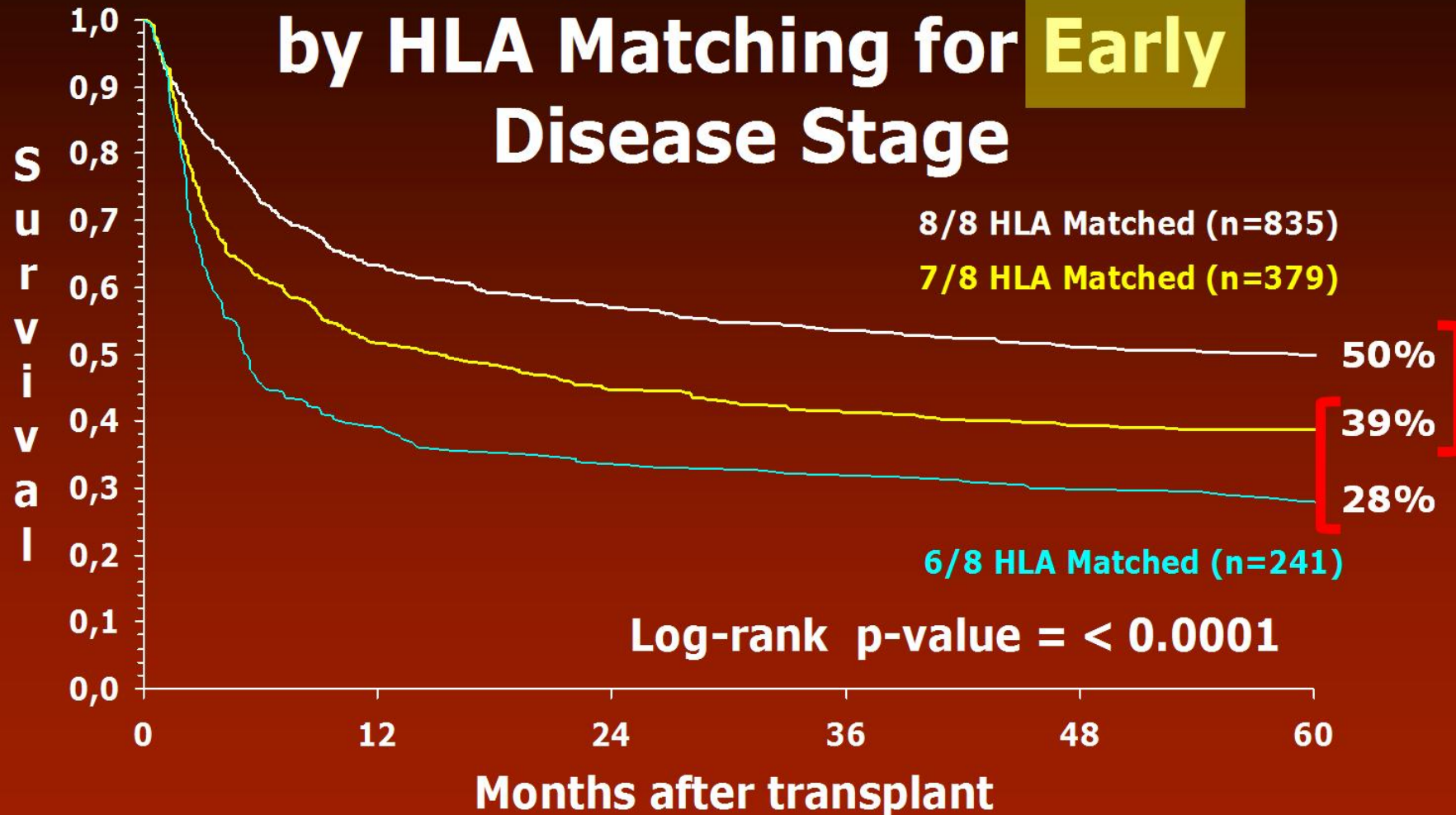
Fuentes de progenitores: PROS y CONS

	Obtención	Riesgos y/o molestias DONANTE	Celularidad	Compat. HLA	Tiempo INJERTO	EICR crónica	Reconst. INMUNE
MO	Quirófano	+++	++	++	3 sem	+	++
SP	Aféresis	++	+++	+	2 sem	++	++
SCU	Parto y criopreservar	+	+	+++	3-4 sem	-	-

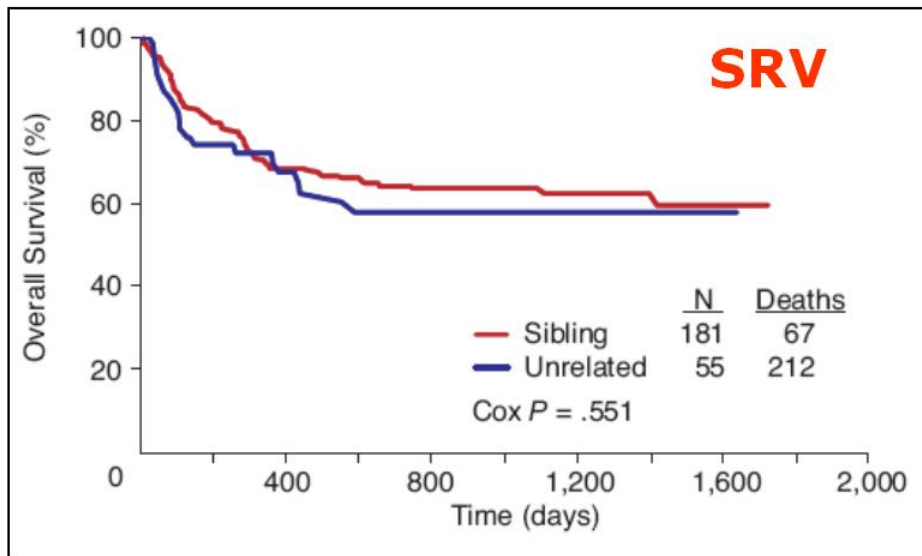
Survival after HLA-Matched Sibling Donor HCT for AML, 2004-2014



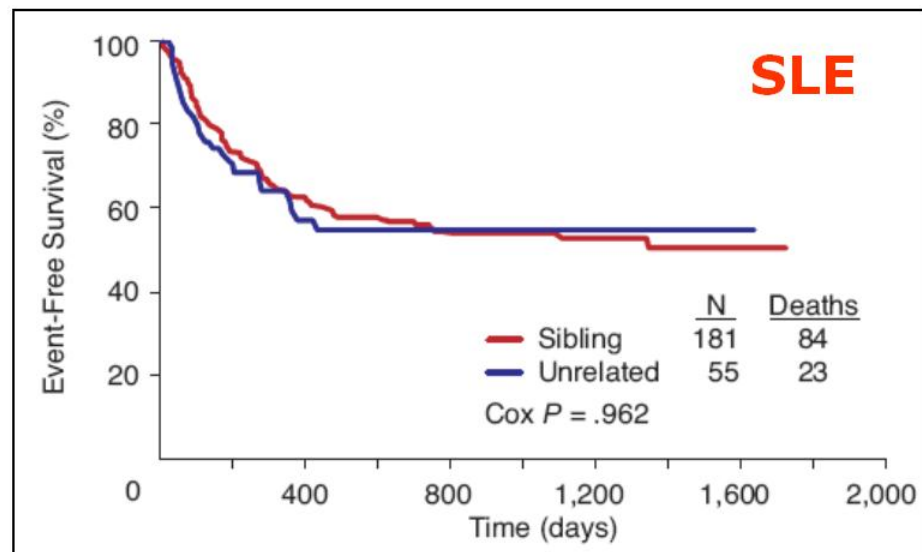
Probability of Overall Survival by HLA Matching for **Early** Disease Stage



TPH de DnE 10/10 vs. de hermano HLA=



Identidad
A, B, C,
DRB1, DQB1
a nivel alélico



Leucemias riesgo
estándar
(LAM, LAL, LMC, SMD)

Yahoub-Agha et al., JCO 2006

Memoria ONT 2016

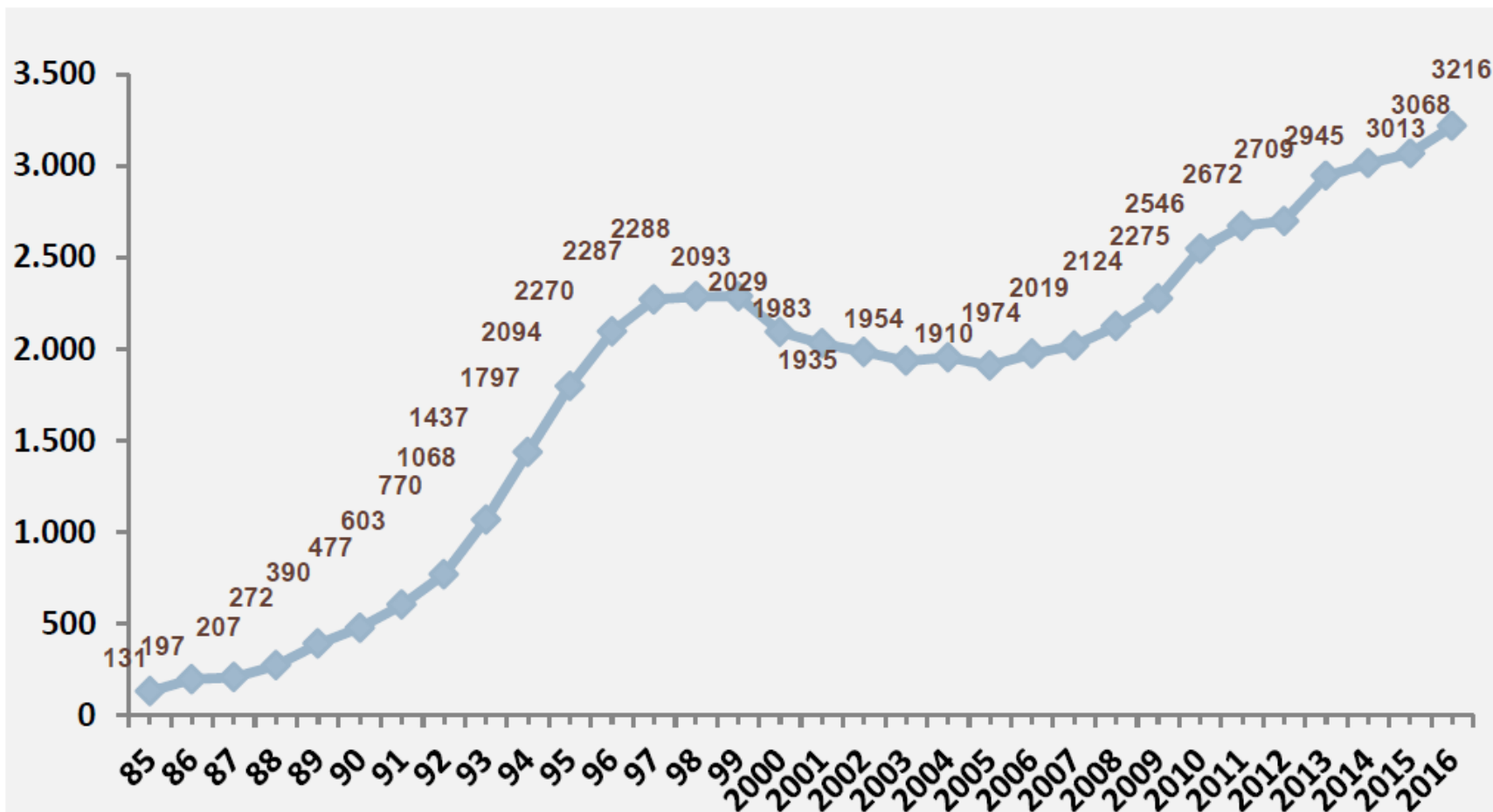


Fig. 1. Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos .España. 1985-2016

Memoria ONT 2016

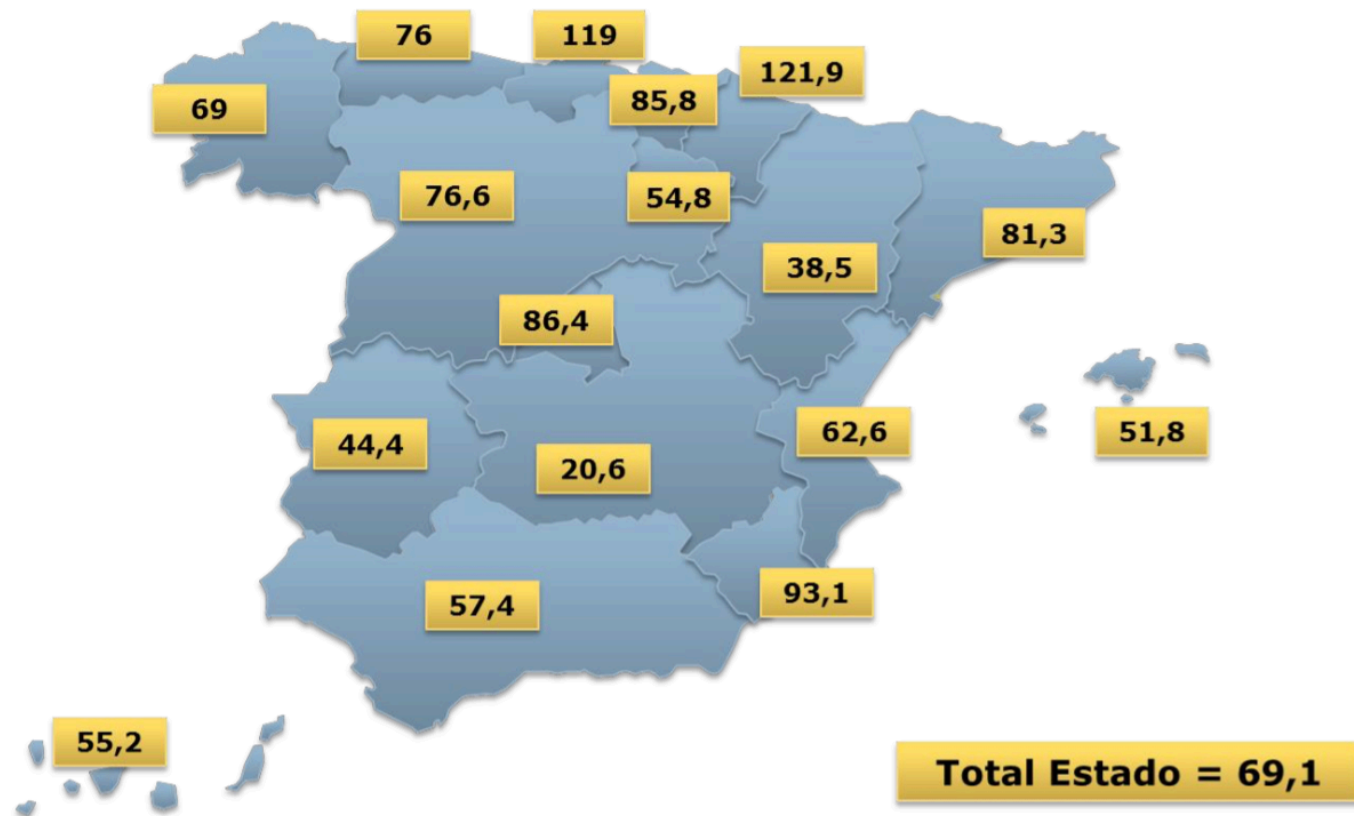


Fig. 5. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos pmp por CCAA. 2016

Memoria ONT 2016

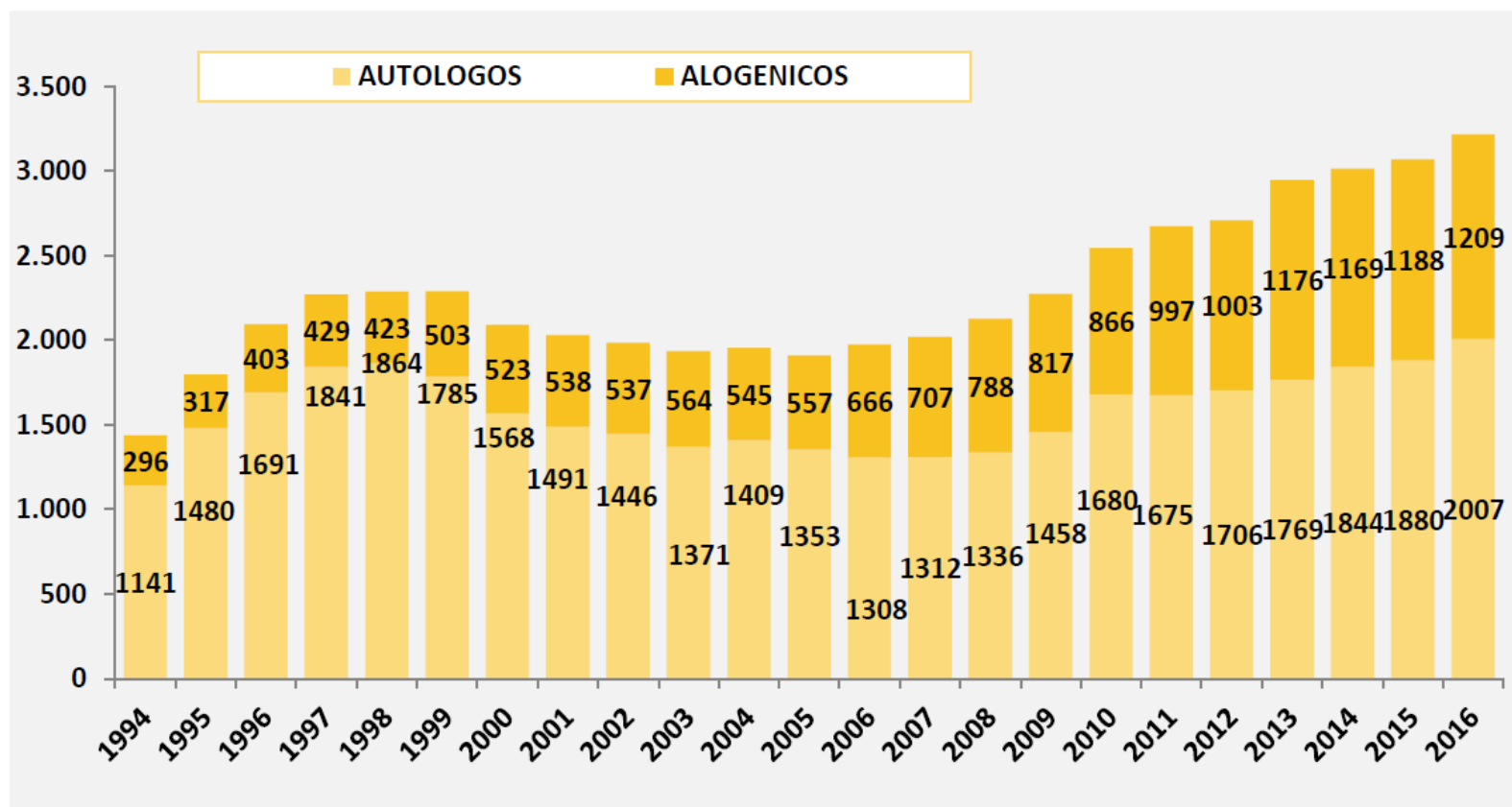
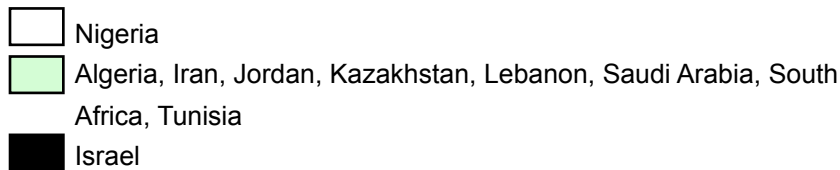
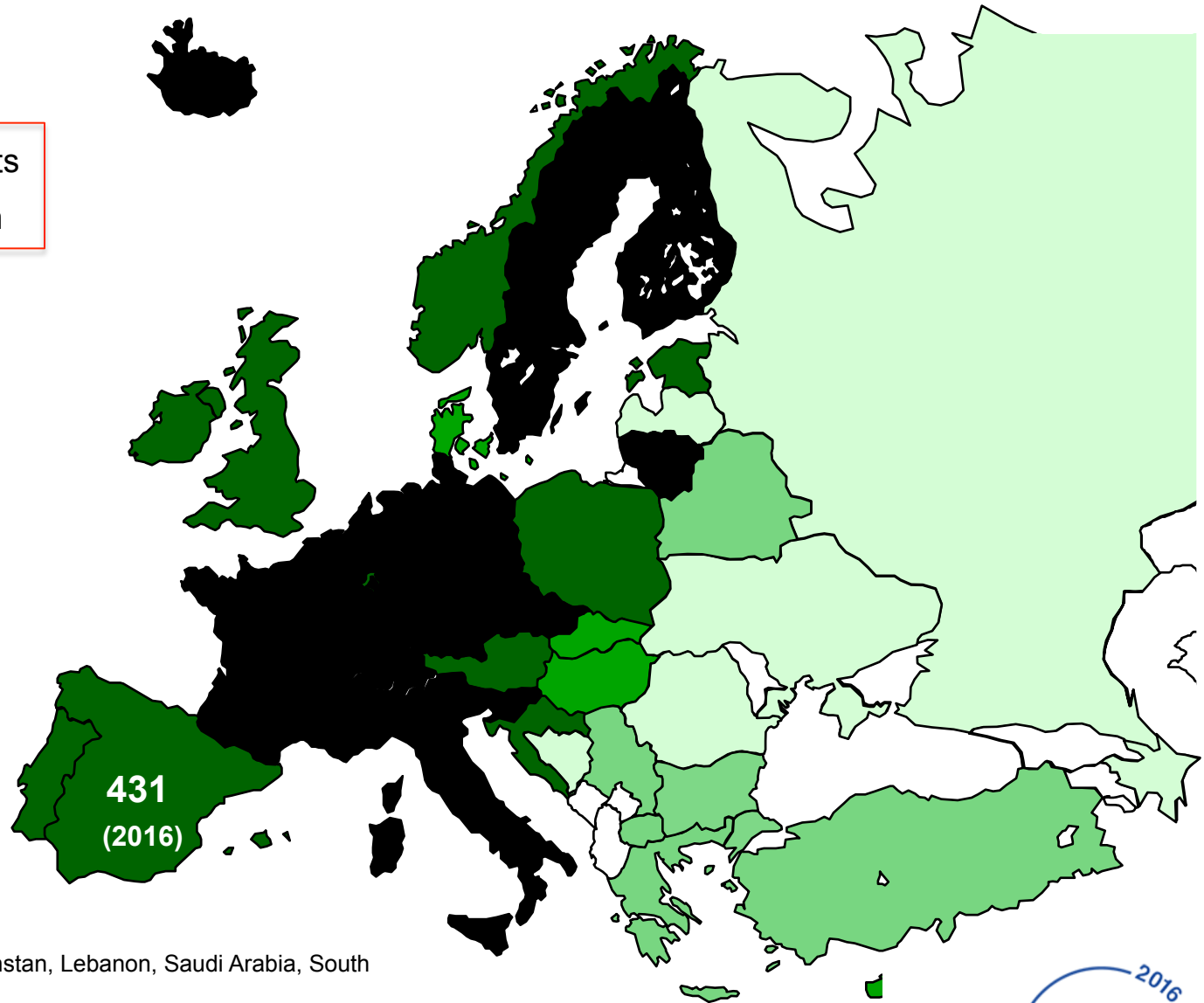
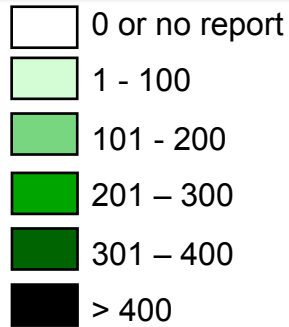


Fig.3. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos Tipos. España. 1994-2016

HSCT - rates in Europe 2015

N. autologous transplants
per 10 million population



Memoria ONT 2016

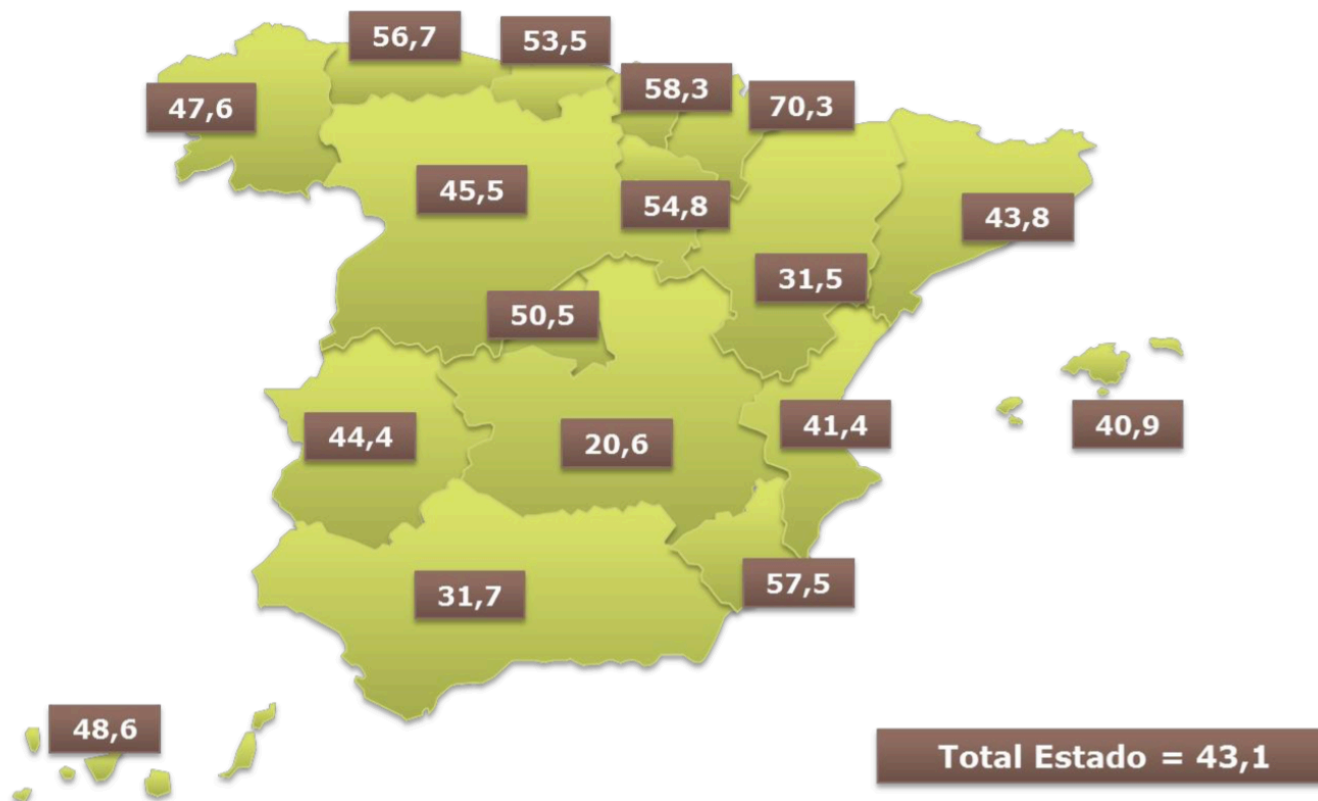
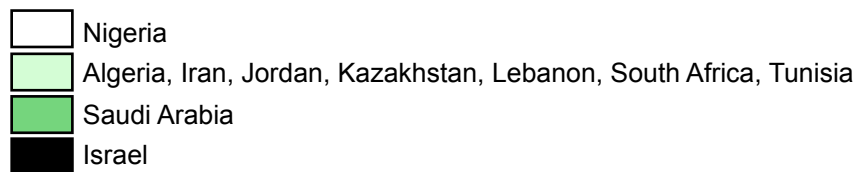
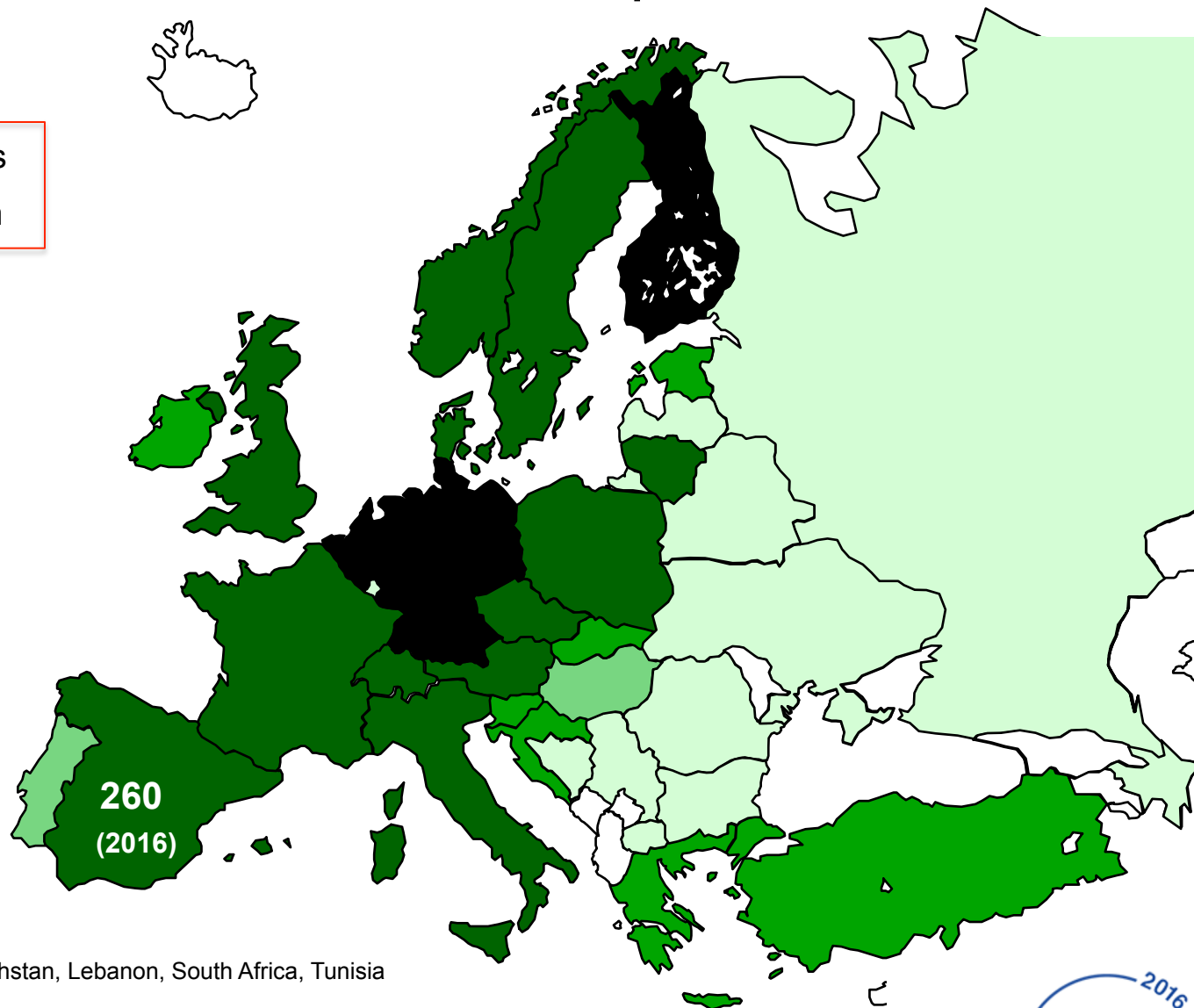
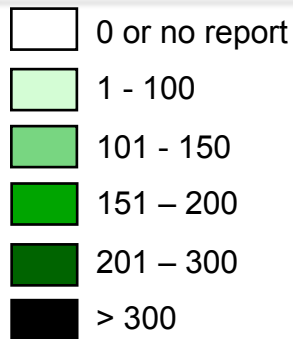


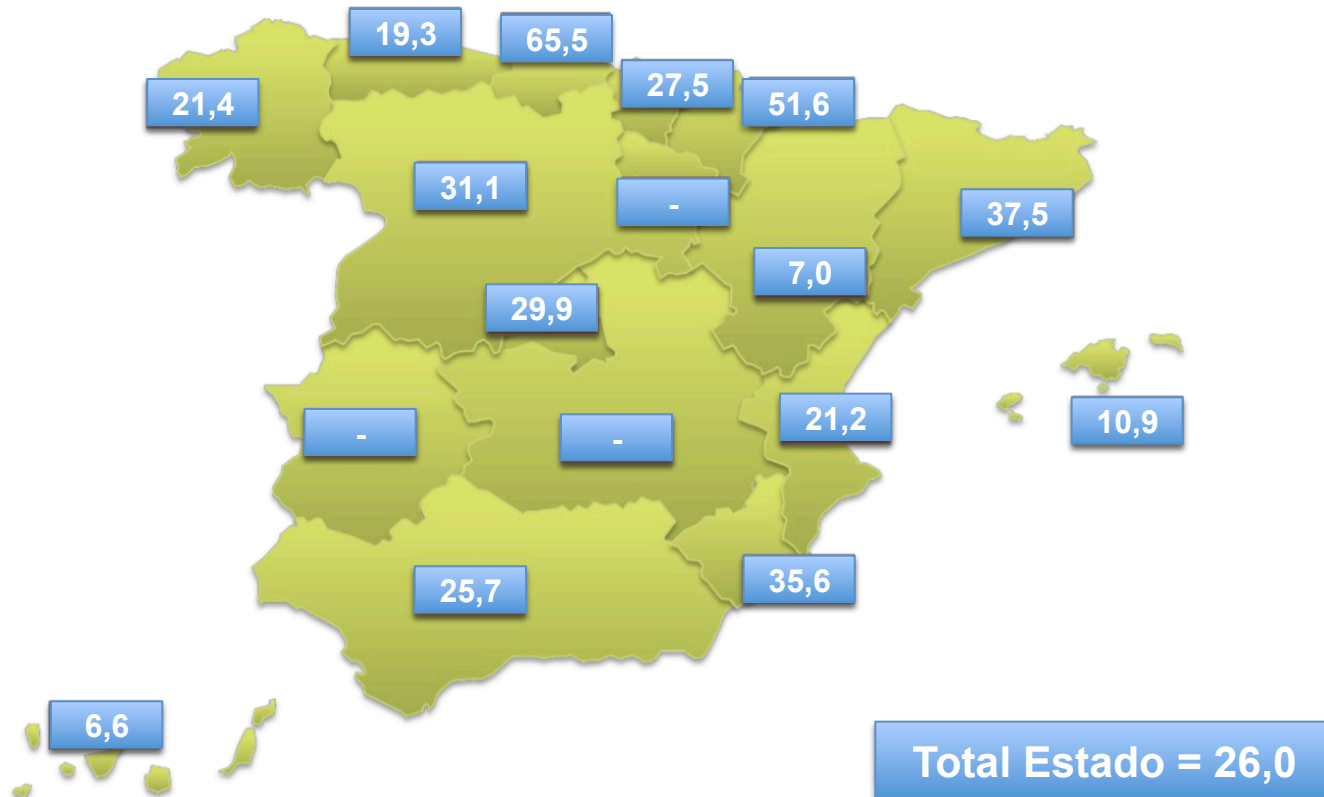
Fig. 11. Tasa de TPH autólogos / pmp. España por CCAA. 2016

HSCT - rates in Europe 2015

N. allogeneic transplants
per 10 million population



Memoria ONT 2016



Tasas de TPH alogénico/pmp en España por CCAA en 2016

Memoria ONT 2016

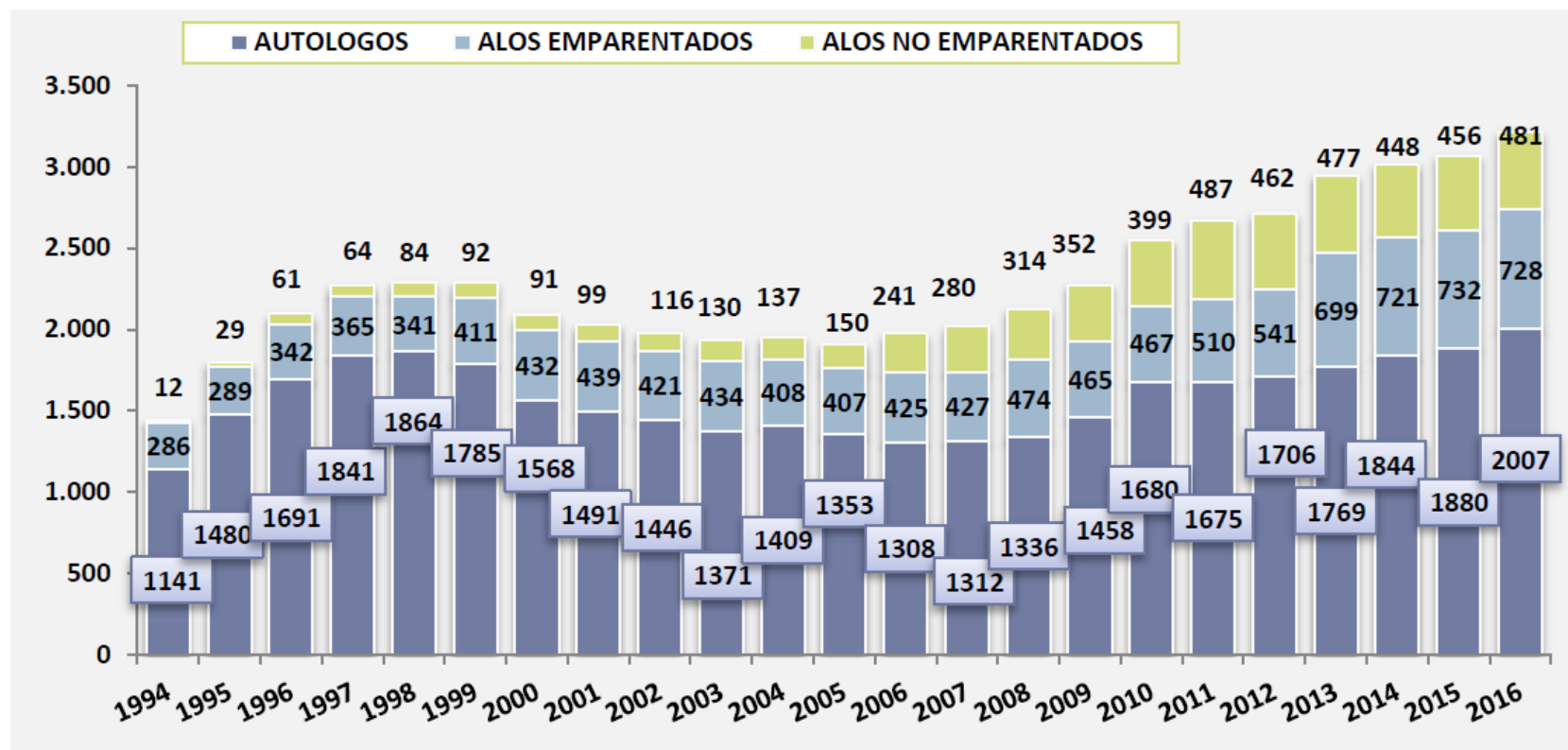


Fig.4. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos Tipos. España. 1994-2016

Memoria ONT 2016

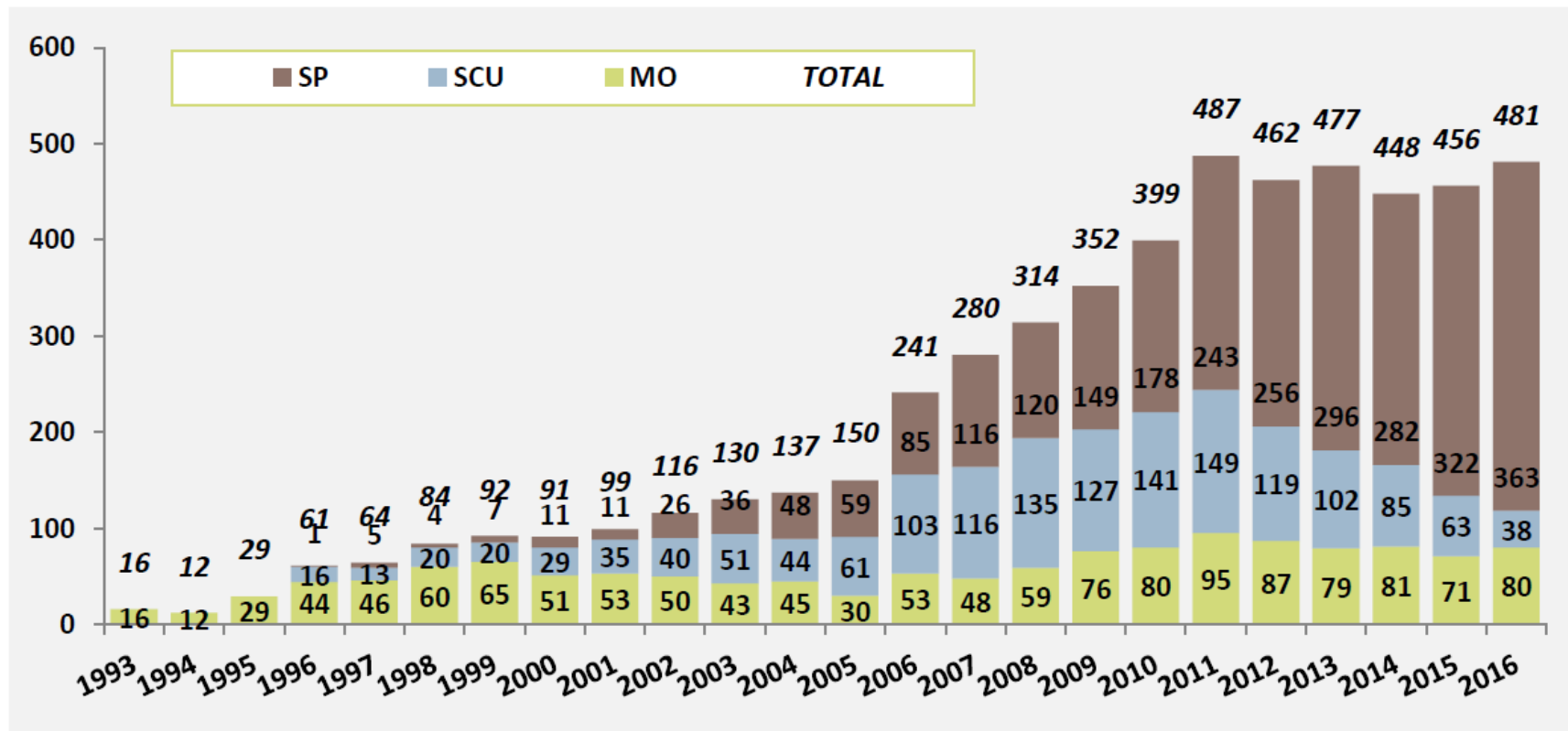
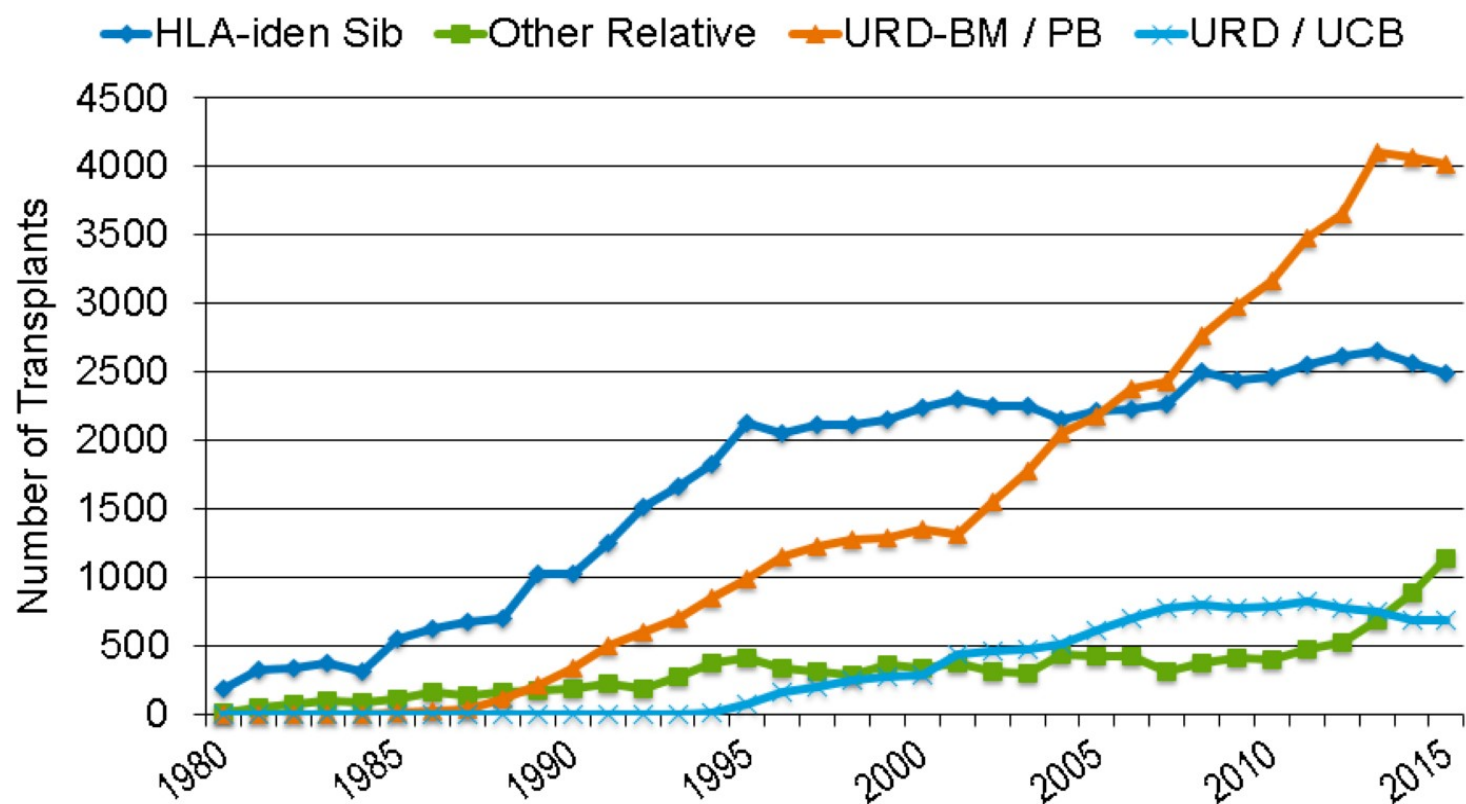


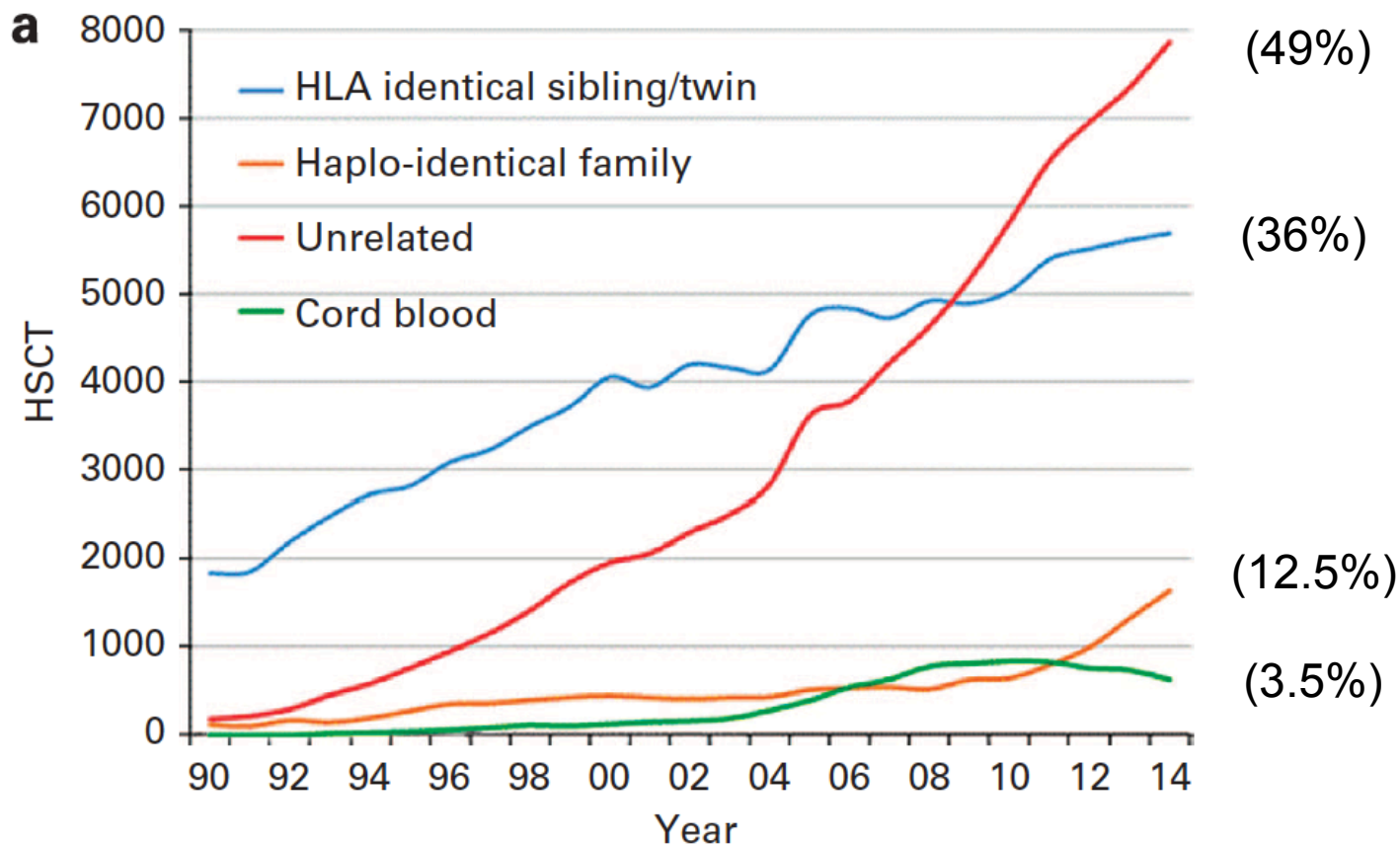
Fig. 23 Trasplantes Alogénicos no Emparentados. España 1993-2016

Allogeneic HCT Recipients in the US, by Donor Type



HSCT Activity in Europe 1990-2014:

Allogeneic HSCT



EBMT activity survey 2014. JR. Passweg et al, BMT 2016

Memoria ONT 2016

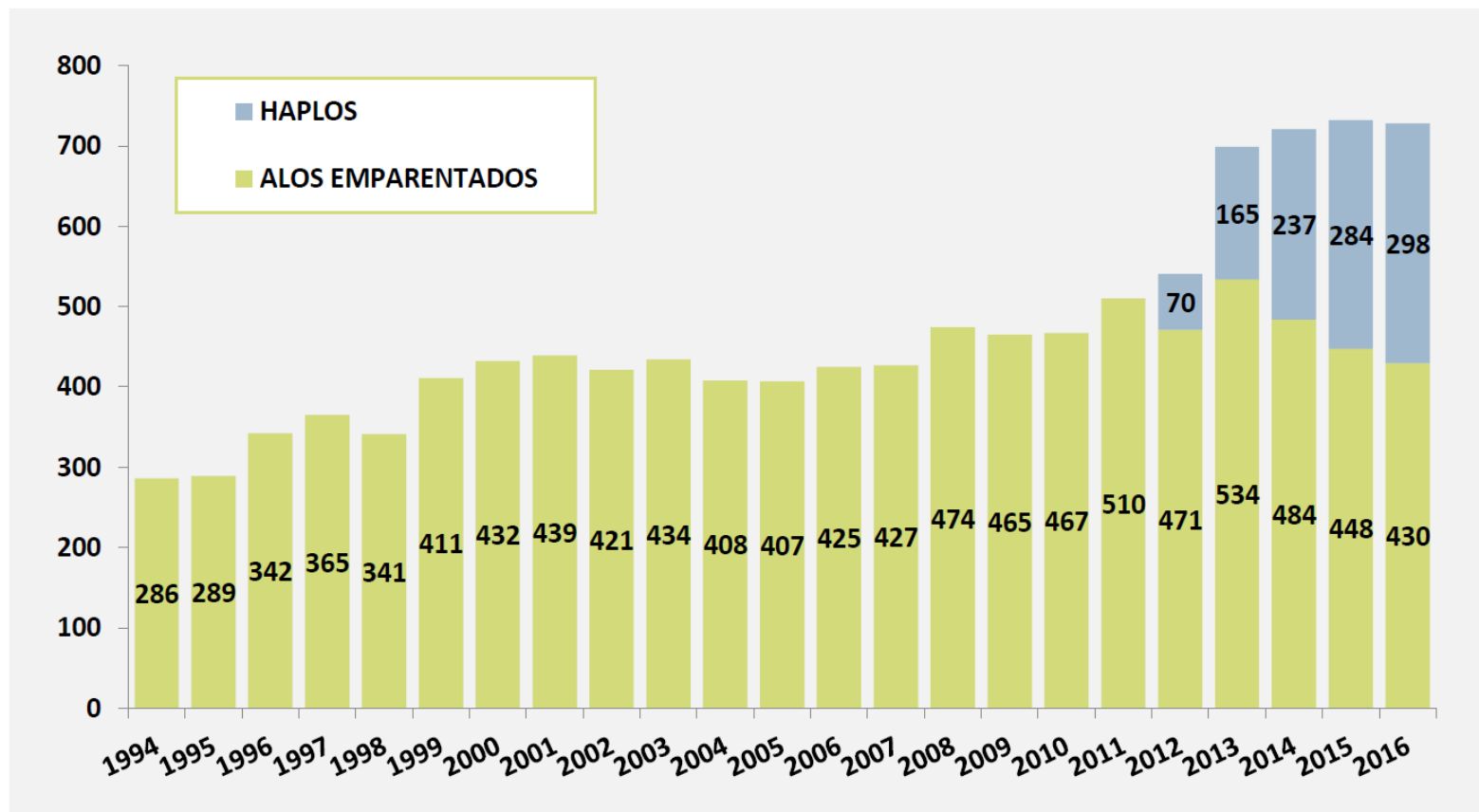
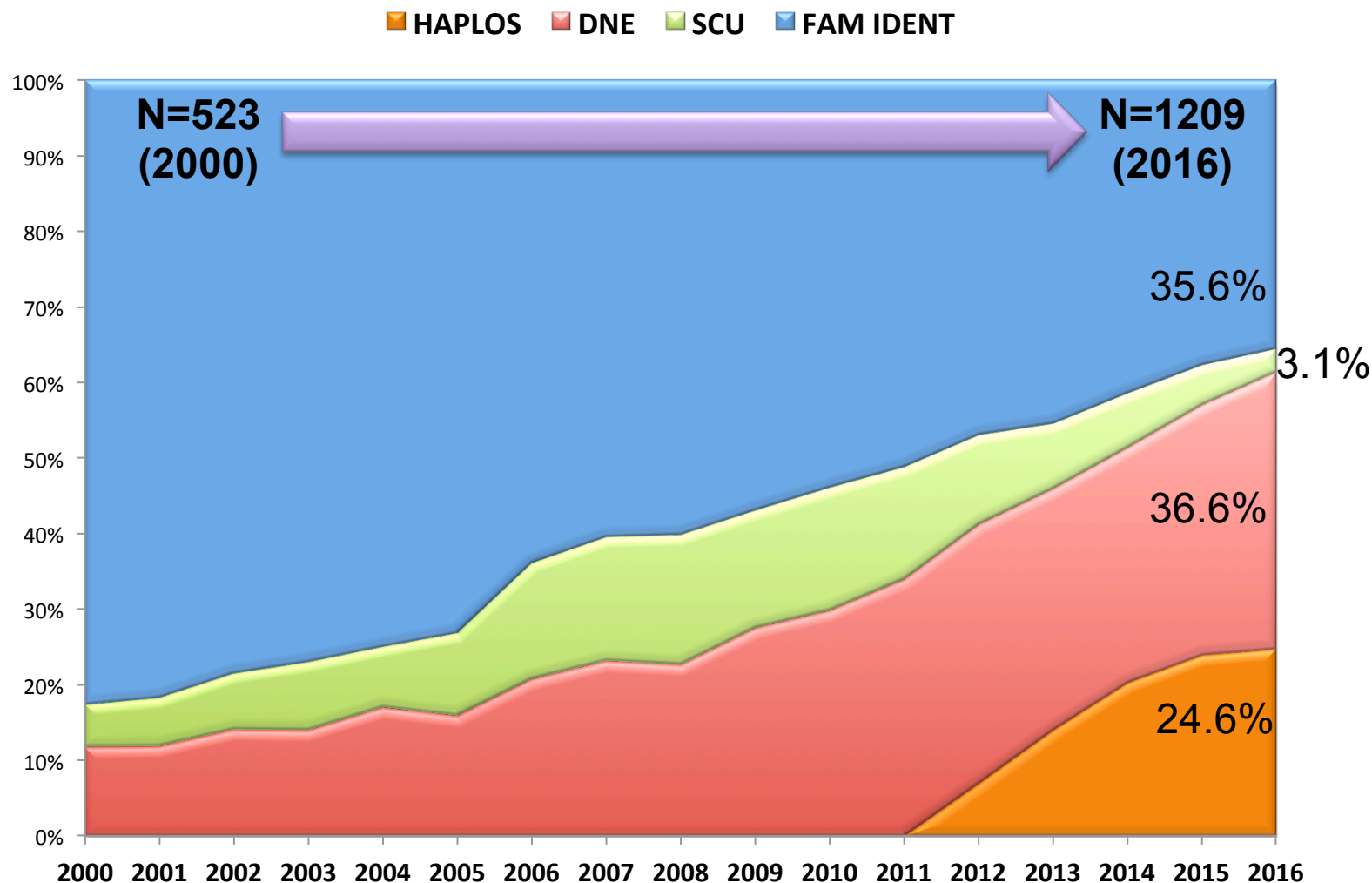


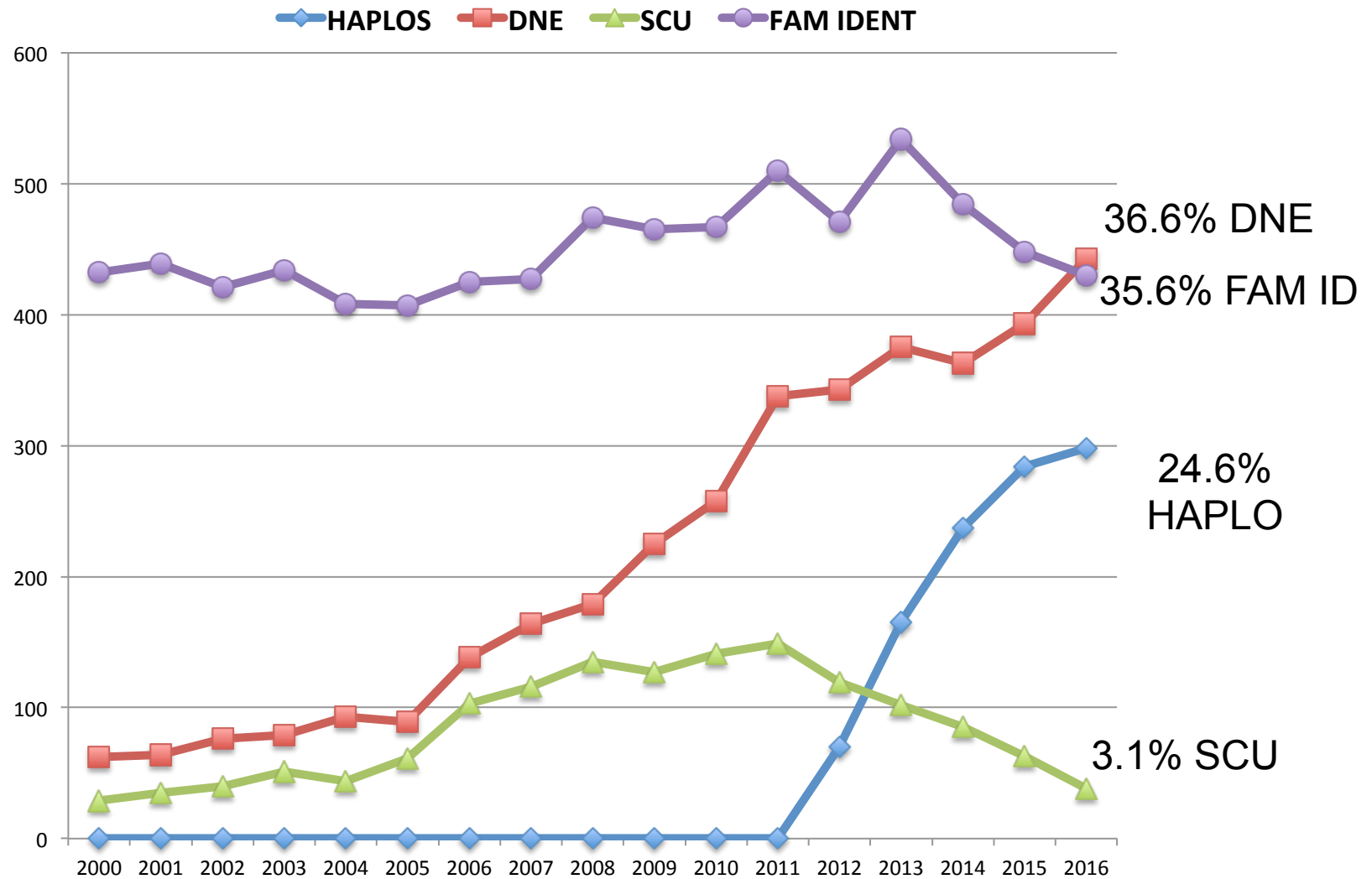
Fig. 18. TPH emparentados- haploidénticos 1994-2016

Evolución TPH Alogénicos 2000-2016



* La Memoria ONT inició registro de HAPLOs en 2012

TPH Alogénicos ONT 2000-2016



* La Memoria ONT inició registro de HAPLOS en 2012

Memoria ONT 2016

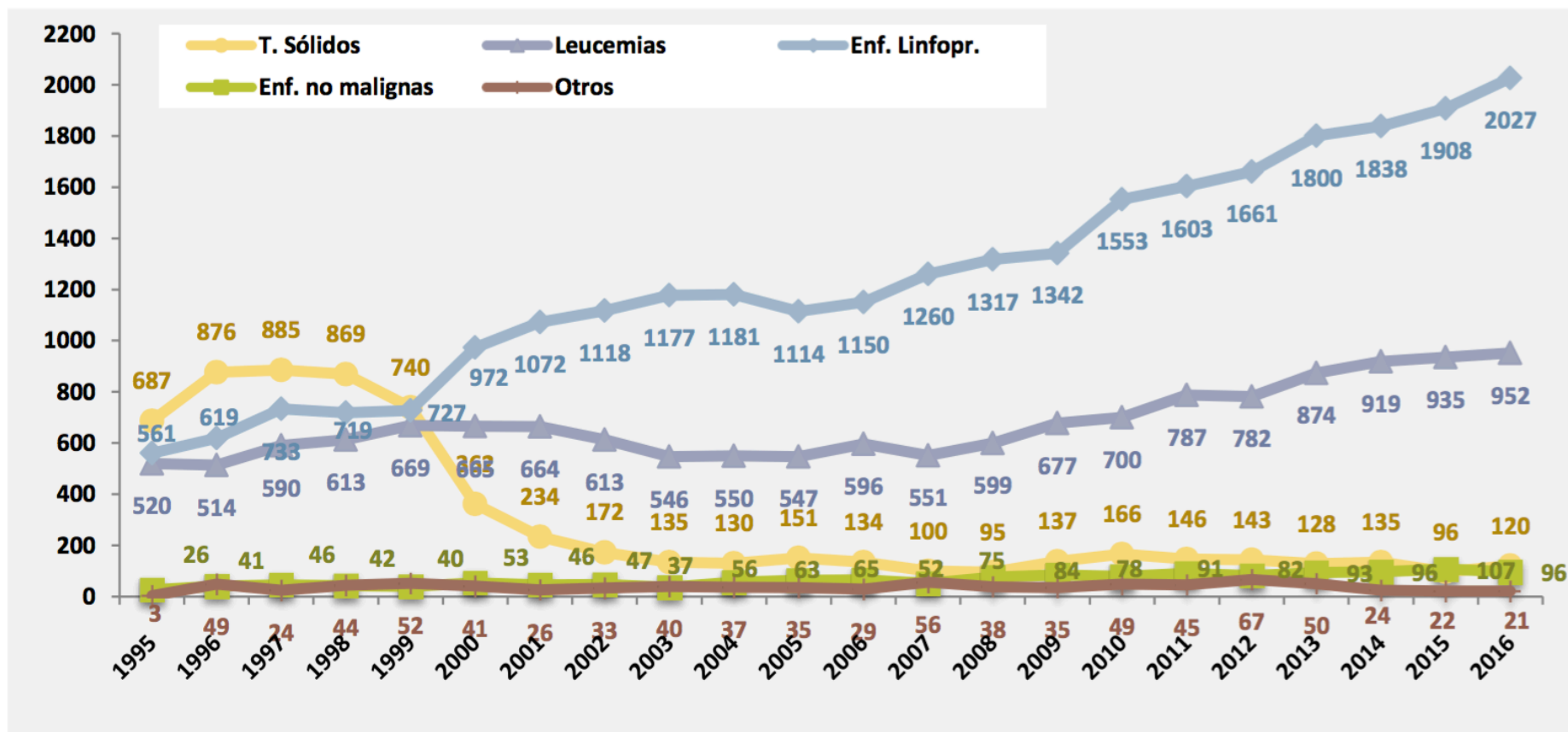


Fig. 7. Evolución de las indicaciones de TPH. España. 1995-2016

Memoria ONT 2016

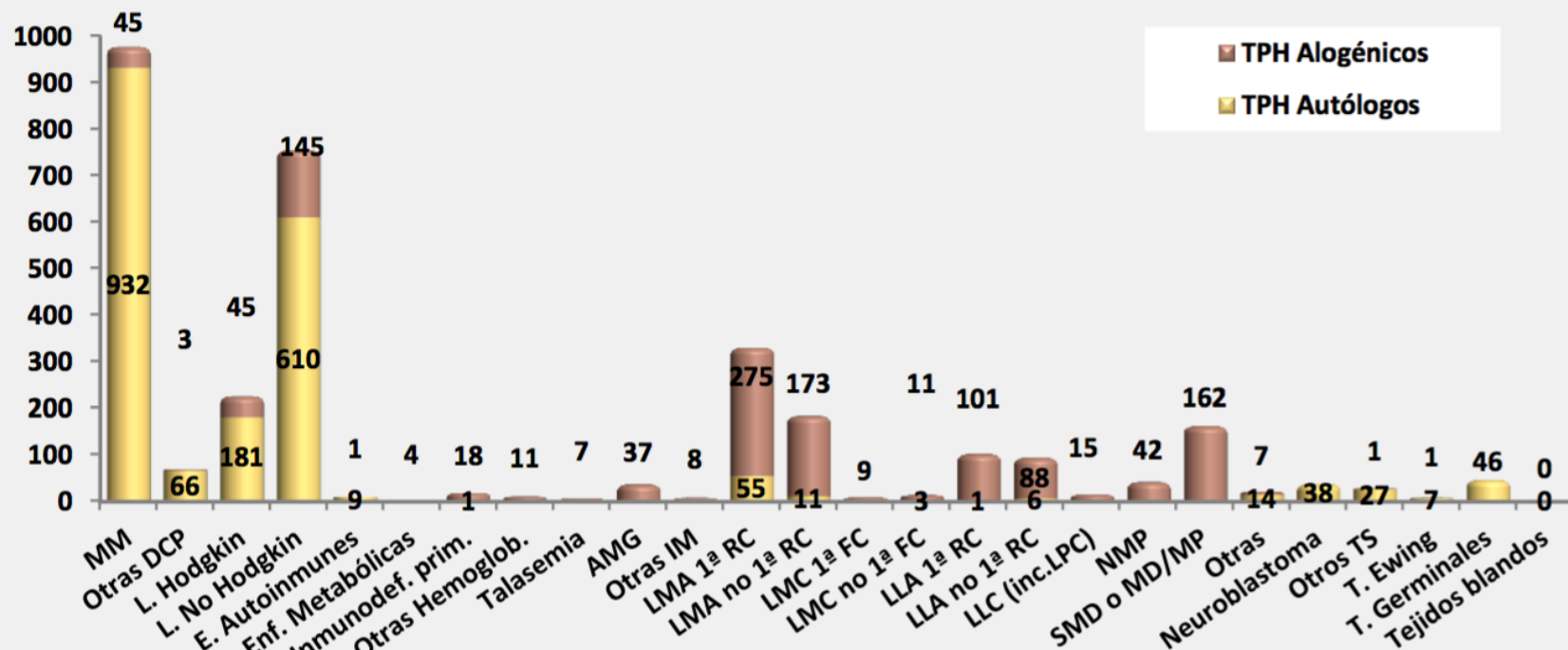


Fig. 29 Indicaciones de TPH Autólogos y Alogénicos. España 2016

Memoria ONT 2016

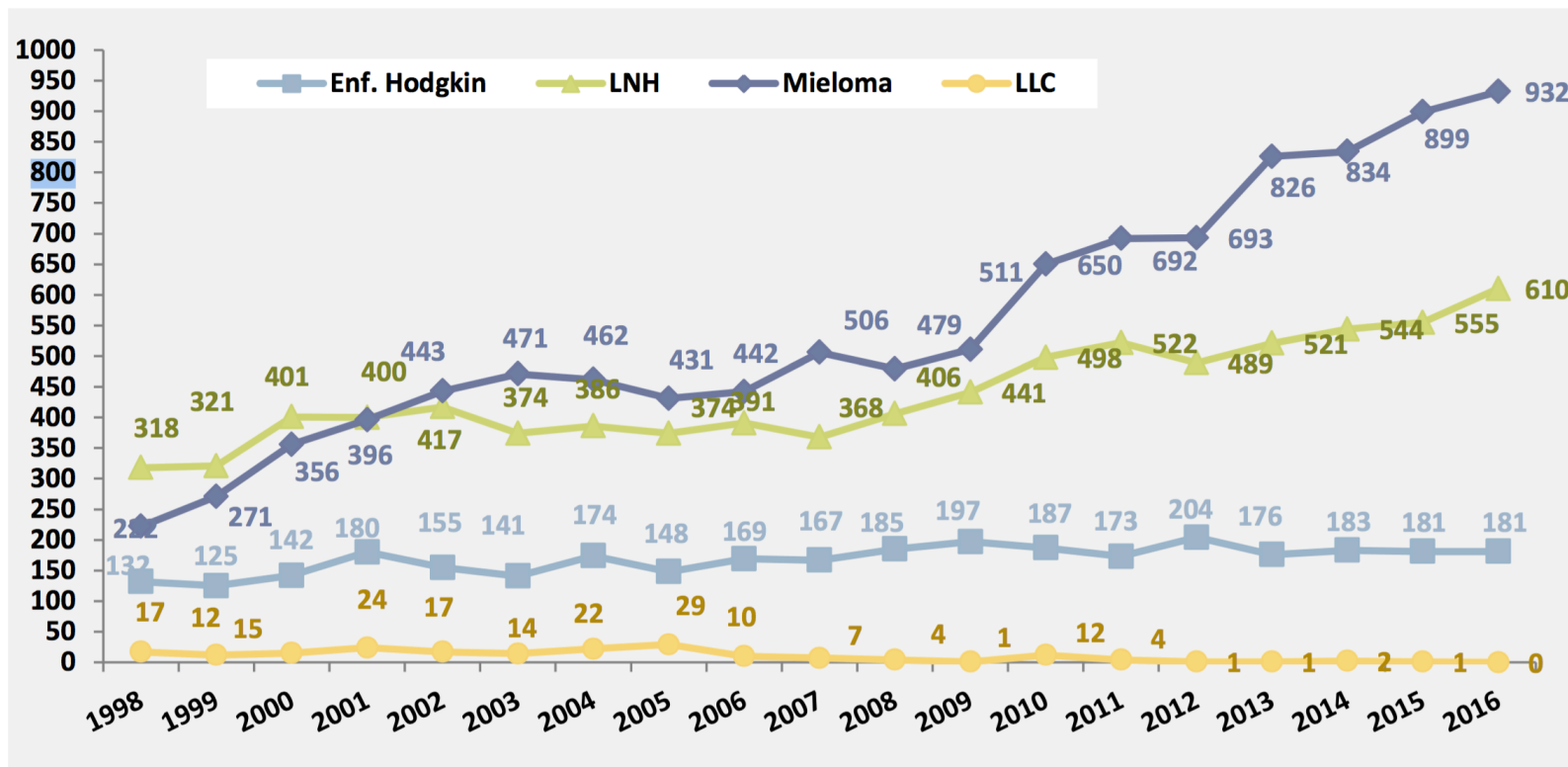


Fig.37. TPH Autólogos en síndromes linfoproliferativos. 1998-2016

Memoria ONT 2016

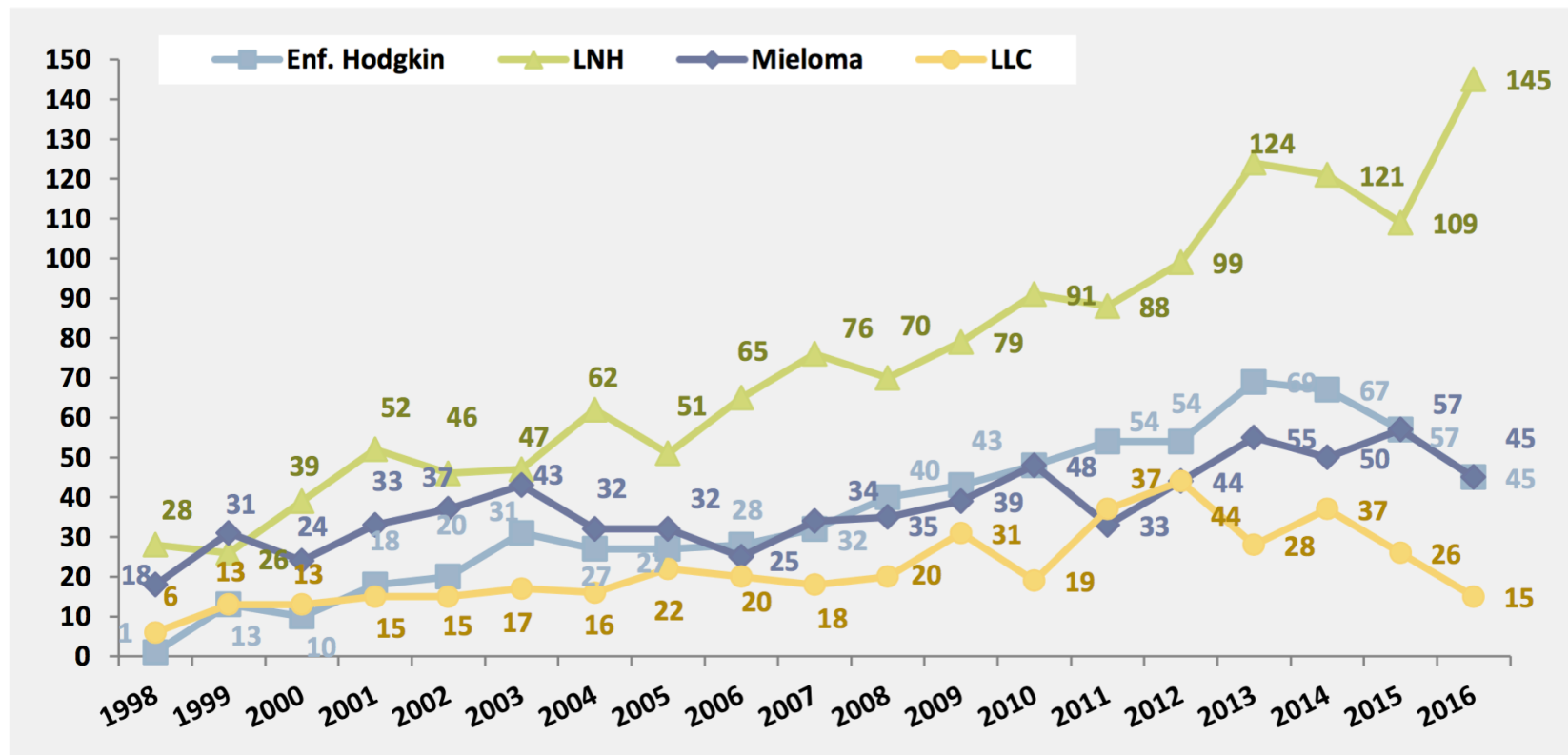


Fig.38. TPH Alogénicos en síndromes linfoproliferativos. 1998-2016

Memoria ONT 2016

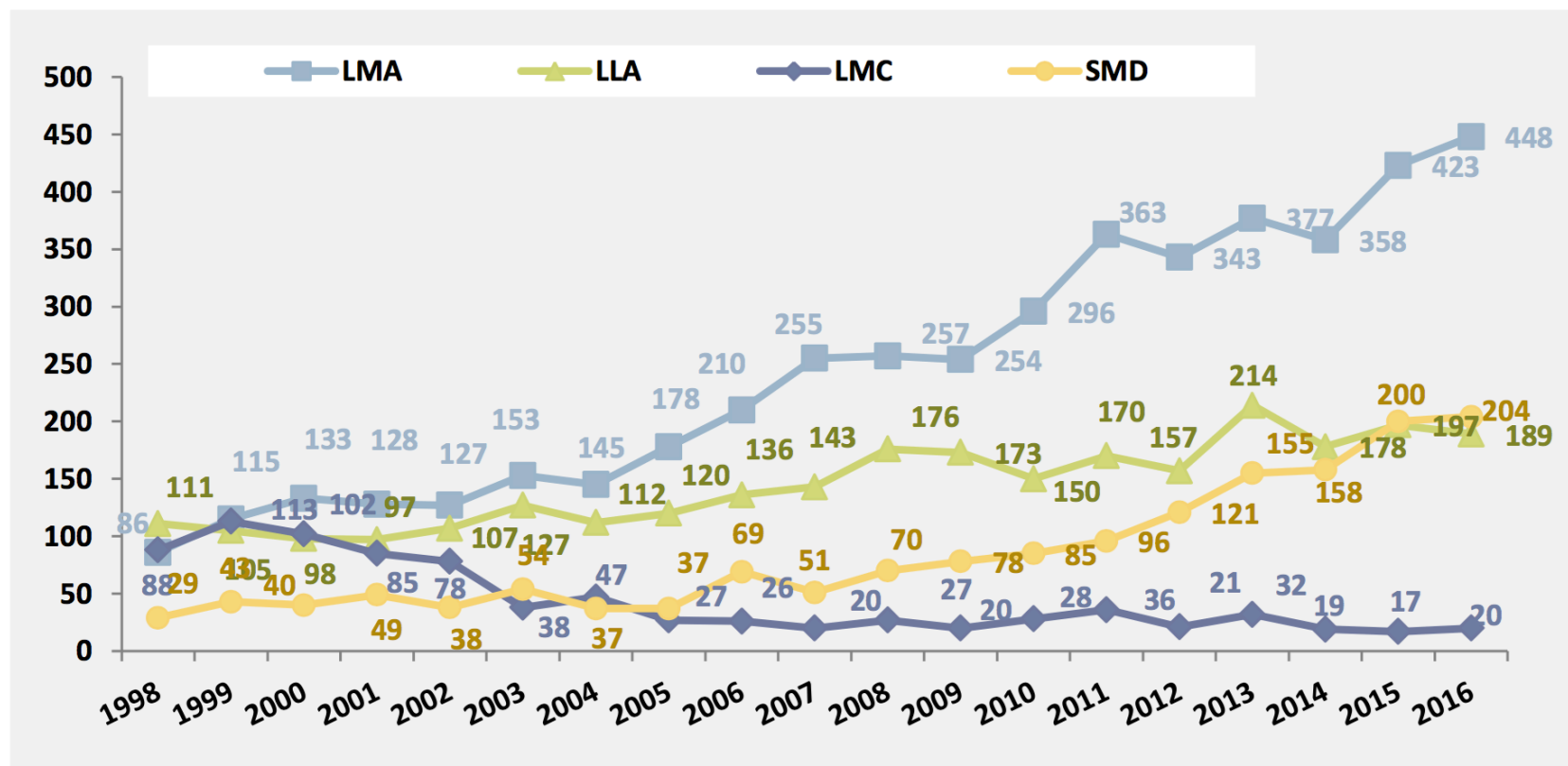


Fig.36. THP Alogénicos en leucemias. 1998-2016

Memoria ONT 2016

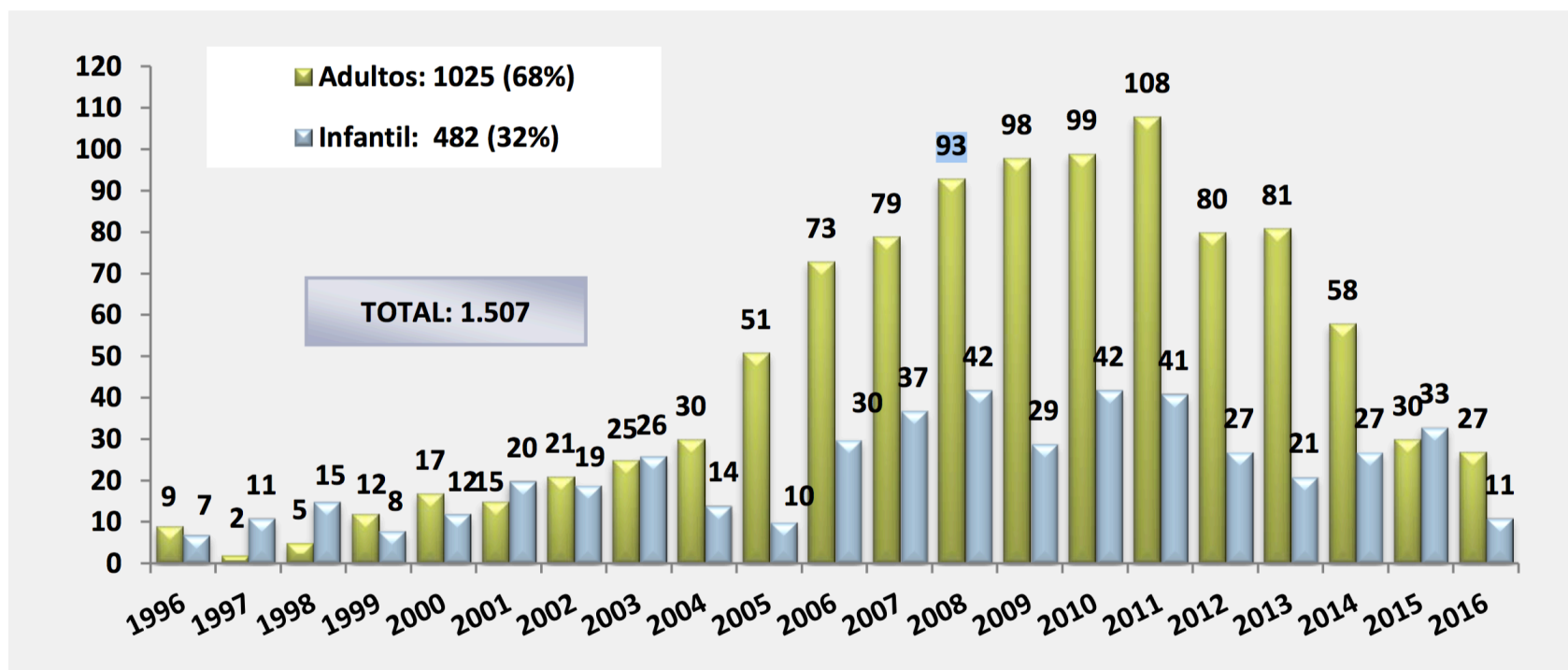


Fig. 44. Trasplantes de SCU no Emparentados. España 1996-2016

Memoria ONT 2016

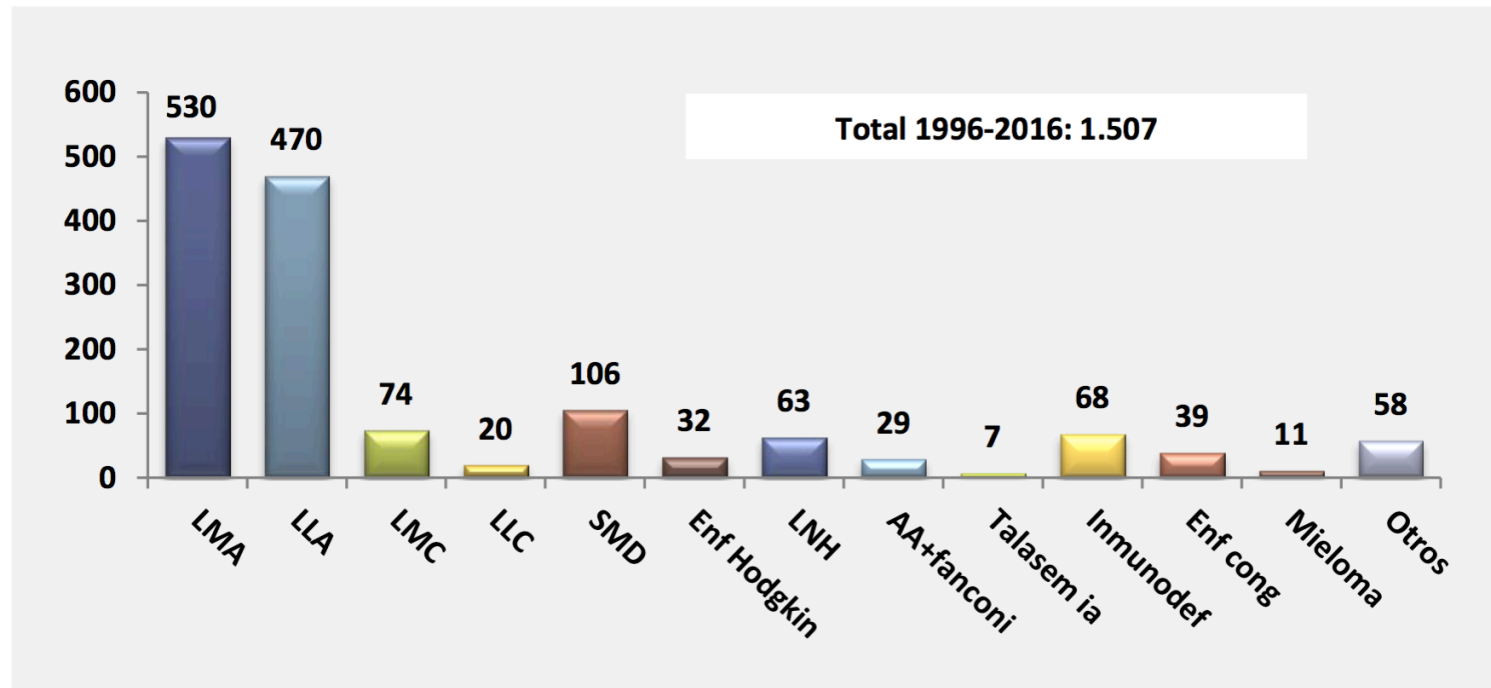
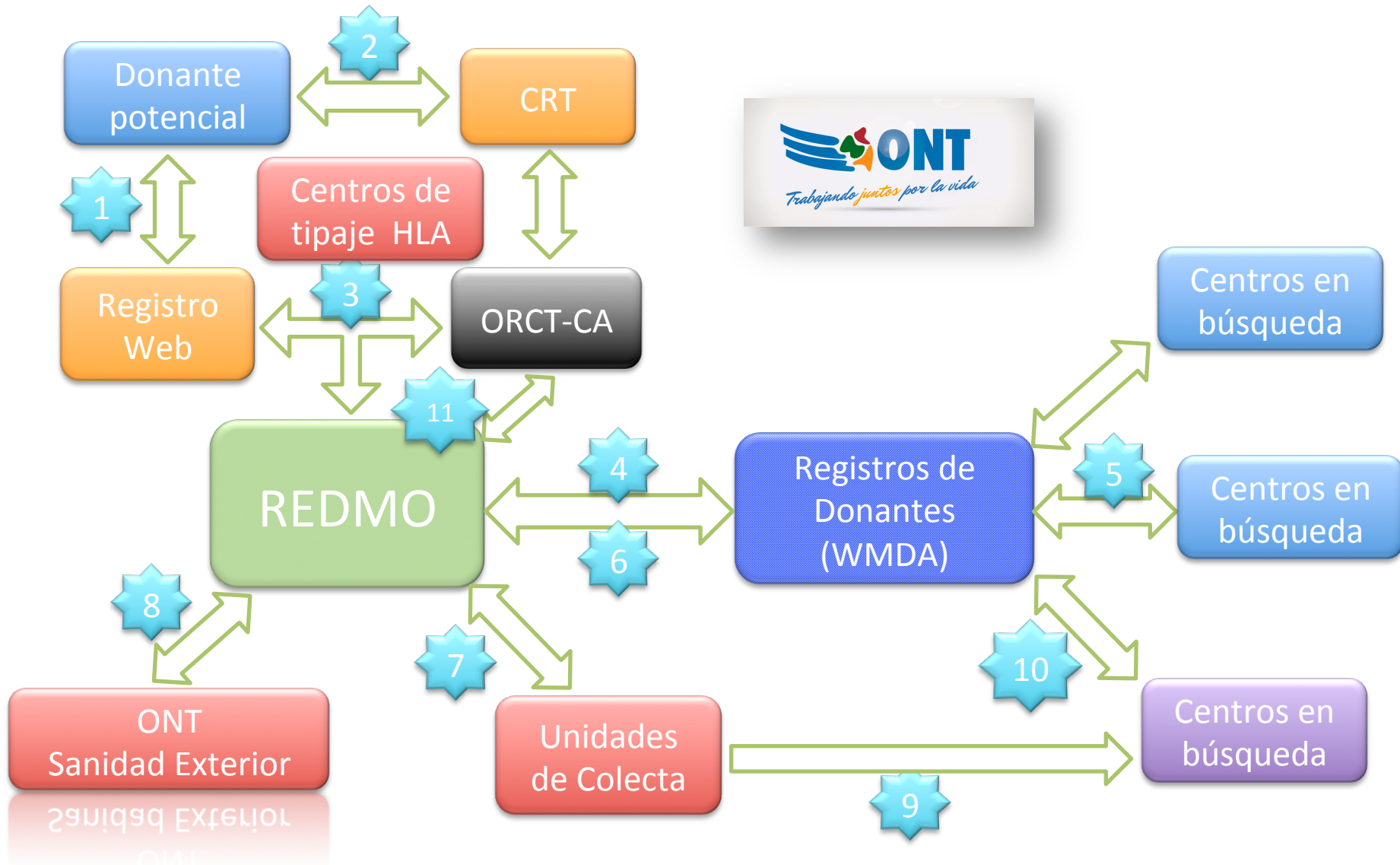
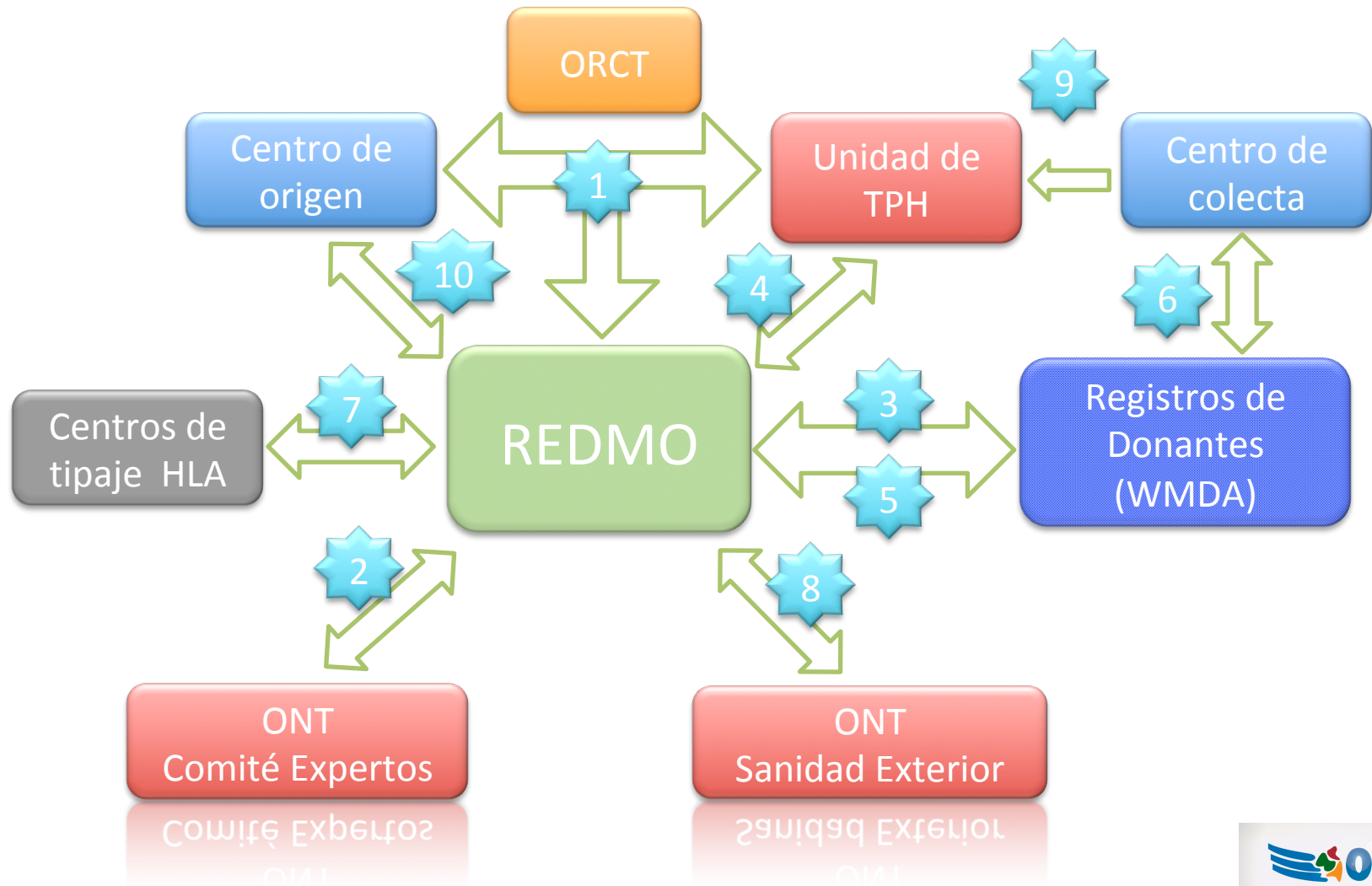


Fig. 45. Indicaciones trasplantes de SCU no Emparentados. España 1996-2016

Proceso de registro de donantes, tipaje HLA y colecta PH



Proceso de búsqueda de donantes



Apreciado Dr. XXXXXXXX ,

La búsqueda de donante no emparentado solicitada con destino al paciente XXXXXXXX
XXXXXXX XXXXXXXX (SPSALO XXXXX , recibida el 12/12/2016, ha sido activada.

En base al tipaje del paciente y a la información preliminar recibida le comunicamos que han aparecido los siguientes donantes:

ABCDR idénticos (split y/o broad)	ABDR idénticos (split)	ABDR broad	ABDR Mismatch
8	Numerosos	Numerosos	Numerosos

Dada la normativa que establece la necesidad de tipificar los locus ABCDR por alta resolución no podemos ofrecer por el momento información adicional sobre la probabilidad de encontrar un donante compatible para su paciente.

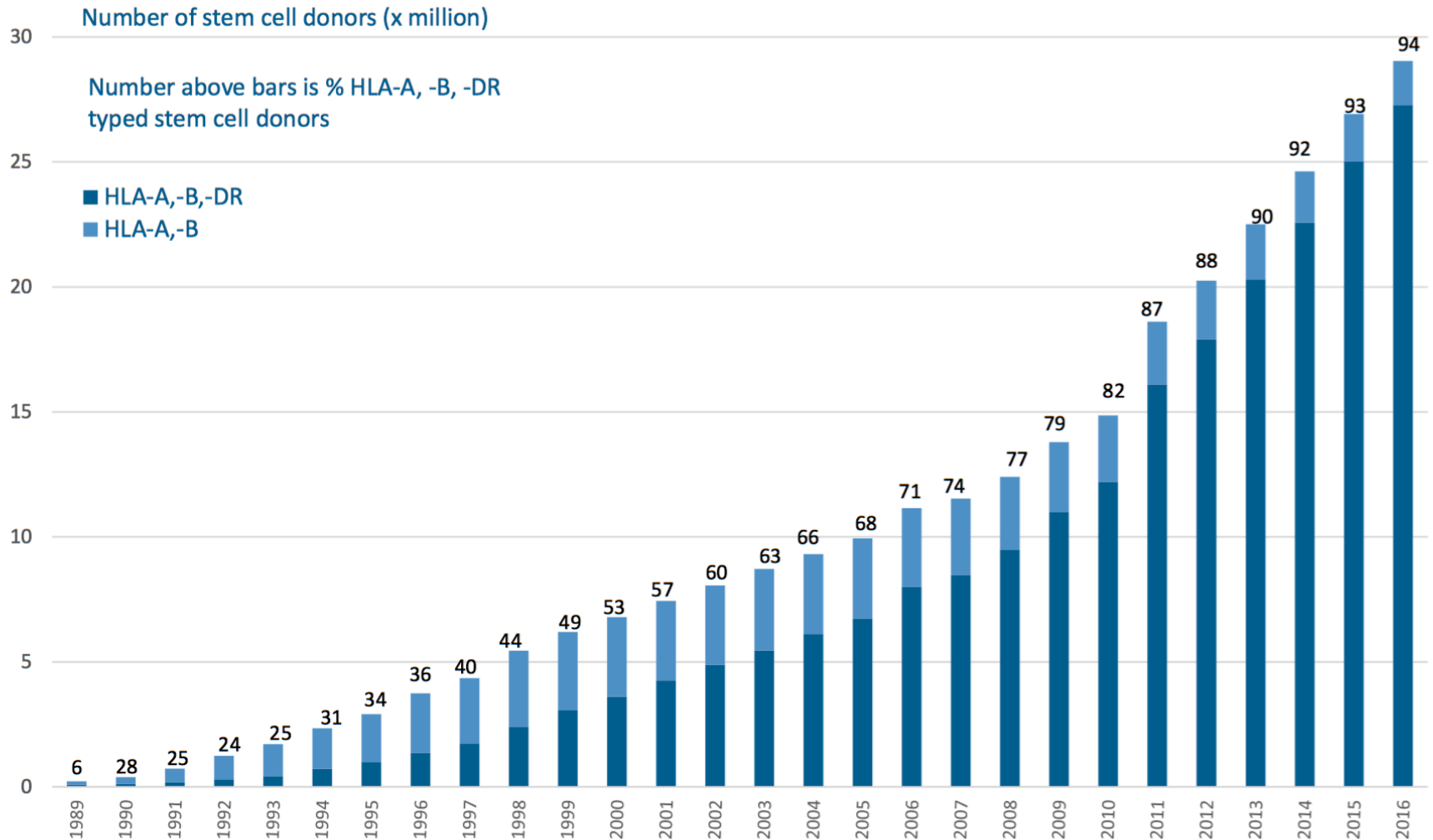
Adjuntamos resultados de la búsqueda efectuada en los bancos de cordón.

Debe recordar que en ningún caso REDMO informará al enfermo o familiares del estado de la búsqueda. Únicamente usted dispone de esta información.

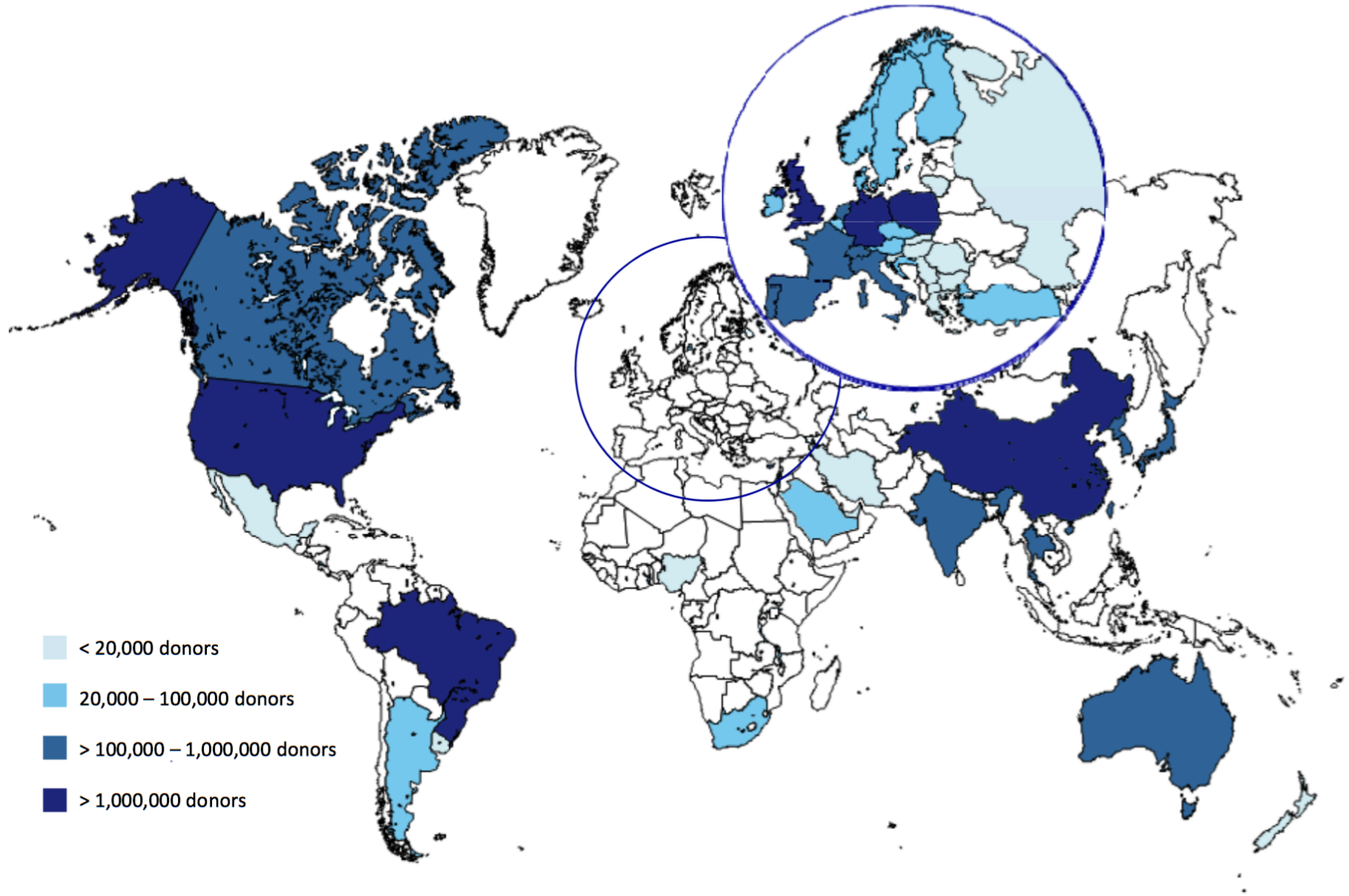
Criterios de selección de donantes PH

- Identidad HLA: 10/10, 9/10, 8/10,..., Haploidéntico (5/10).
- SCU: 8/8, 7/8, 6/8... + Celularidad (CNT, CD34+)
- Edad donante
- Sexo donante-receptor
- Grupo ABO
- Peso donante-receptor
- Serología CMV
- Accesos venosos, logística, registro,...

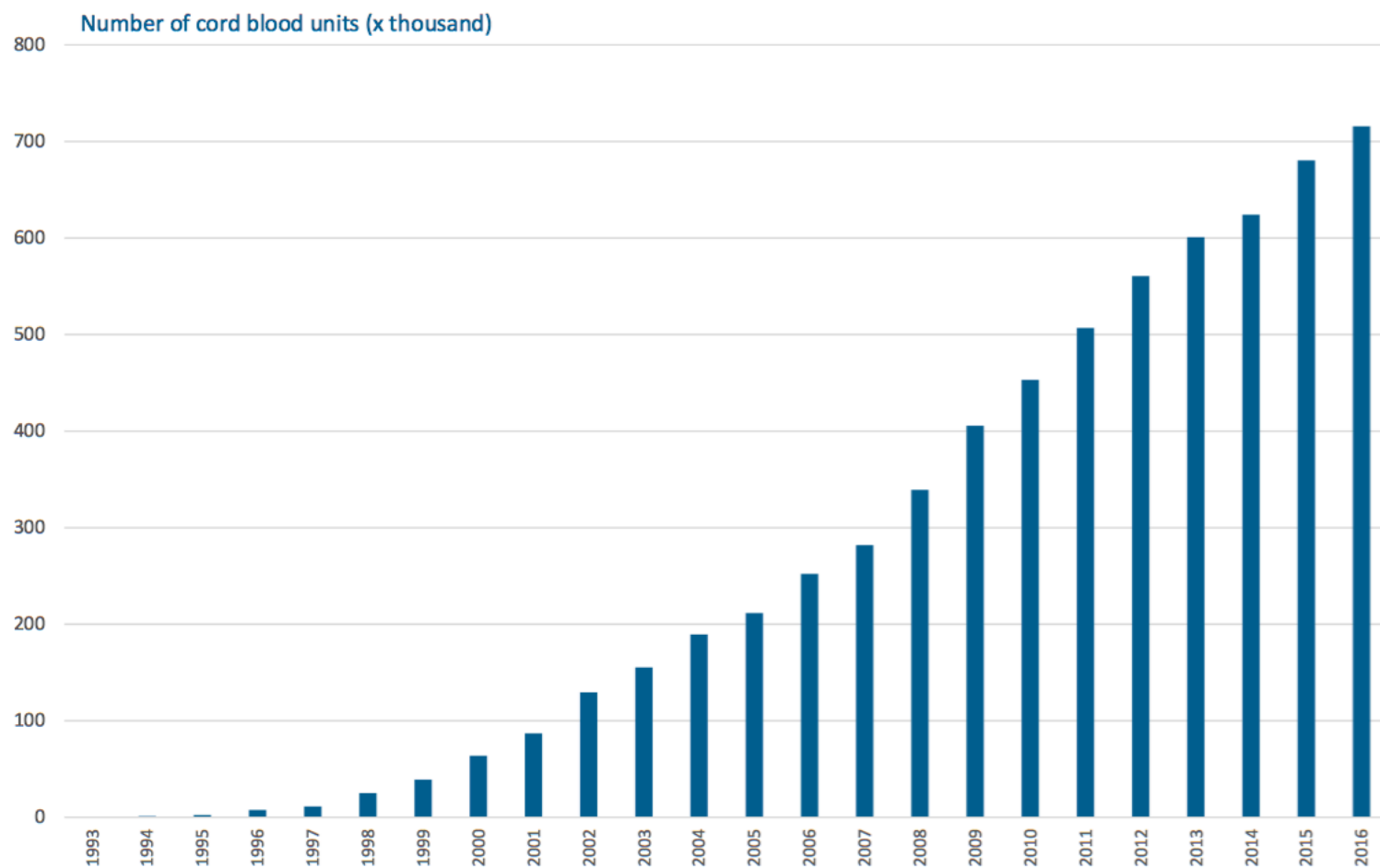
TOTAL NUMBER OF HLA-A, -B AND HLA-A, -B, -DR TYPED STEM CELL DONORS



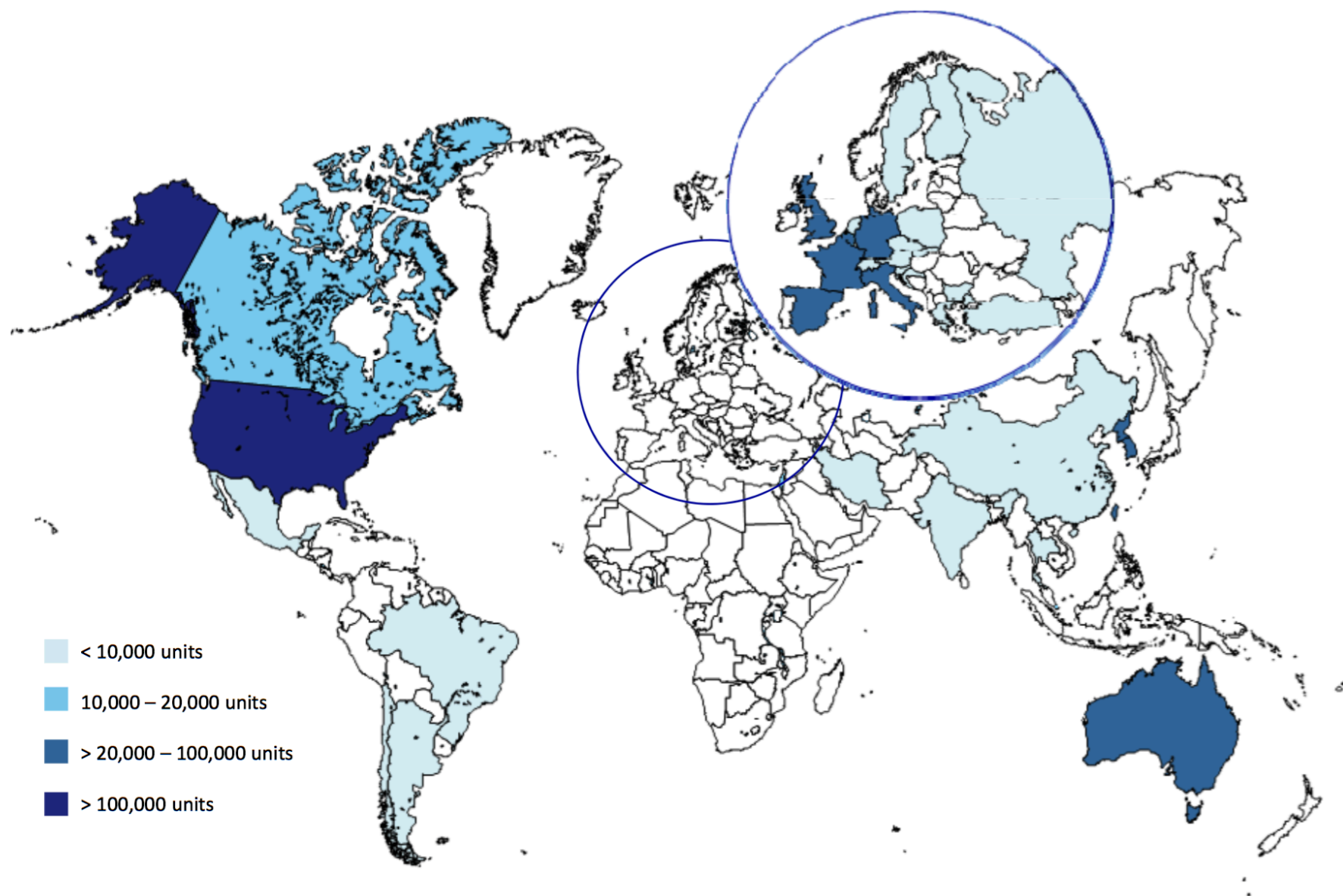
DISTRIBUTION OF STEM CELL DONORS IN THE WORLD



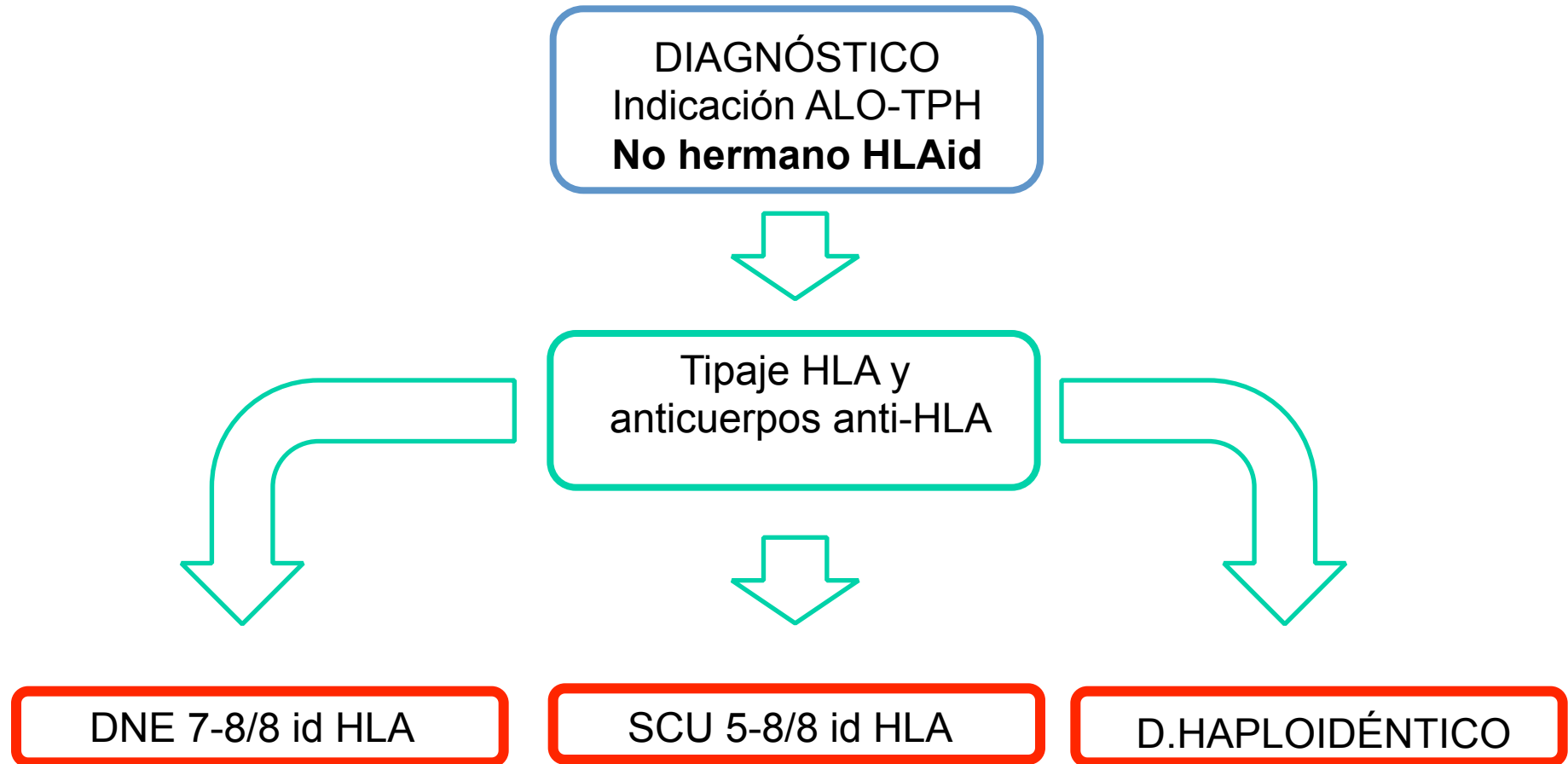
TOTAL NUMBERS OF CORD BLOOD UNITS



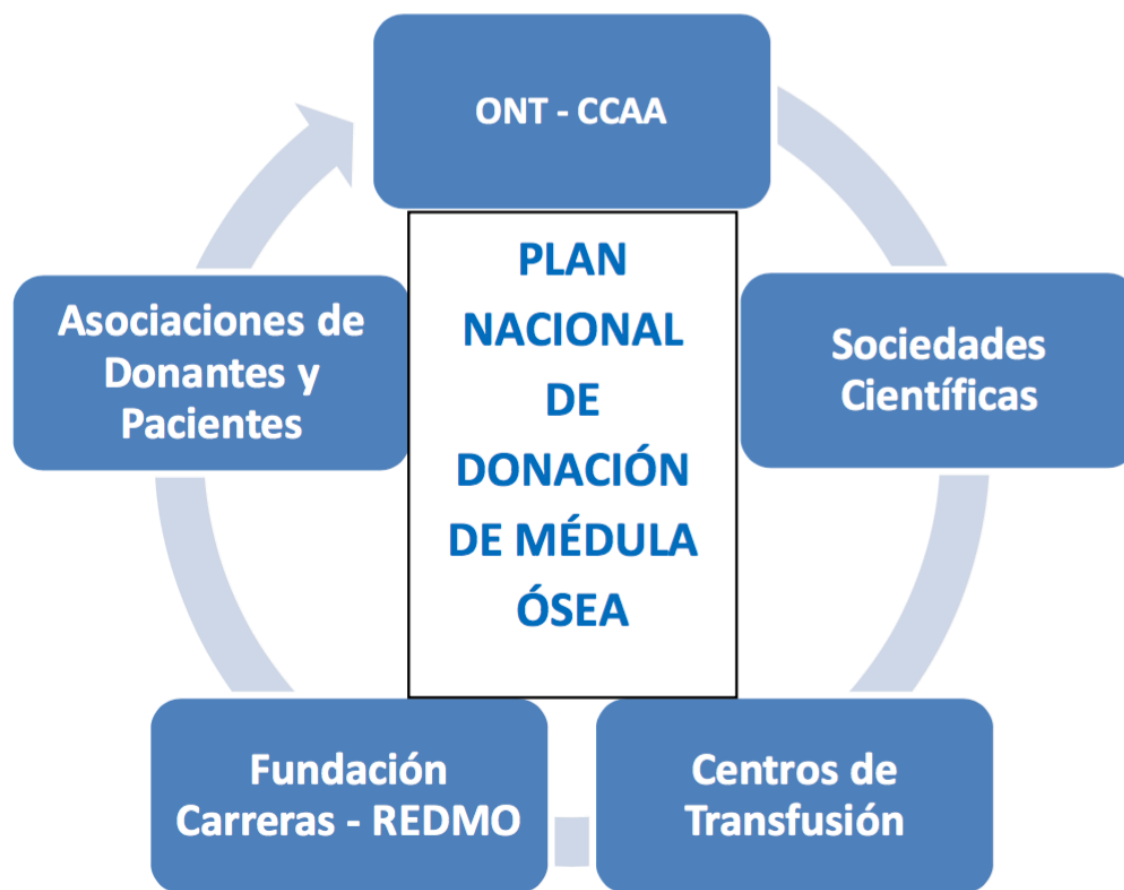
DISTRIBUTION OF UNRELATED CORD BLOOD UNITS IN THE WORLD AND IN EUROPE



Estrategia óptima para búsqueda de Donante



Principios del PNMO 2012



Principios del PNMO 2012



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



OBJETIVOS

1. Aumentar la probabilidad de éxito en el TPH DNE
2. Autosuficiencia (disminuir dependencia exterior)
3. Información adecuada donación
4. Información correcta a pacientes
5. Mejorar conocimiento MO profesionales
6. Racionalizar proceso de indicación y búsqueda

Estado de la situación

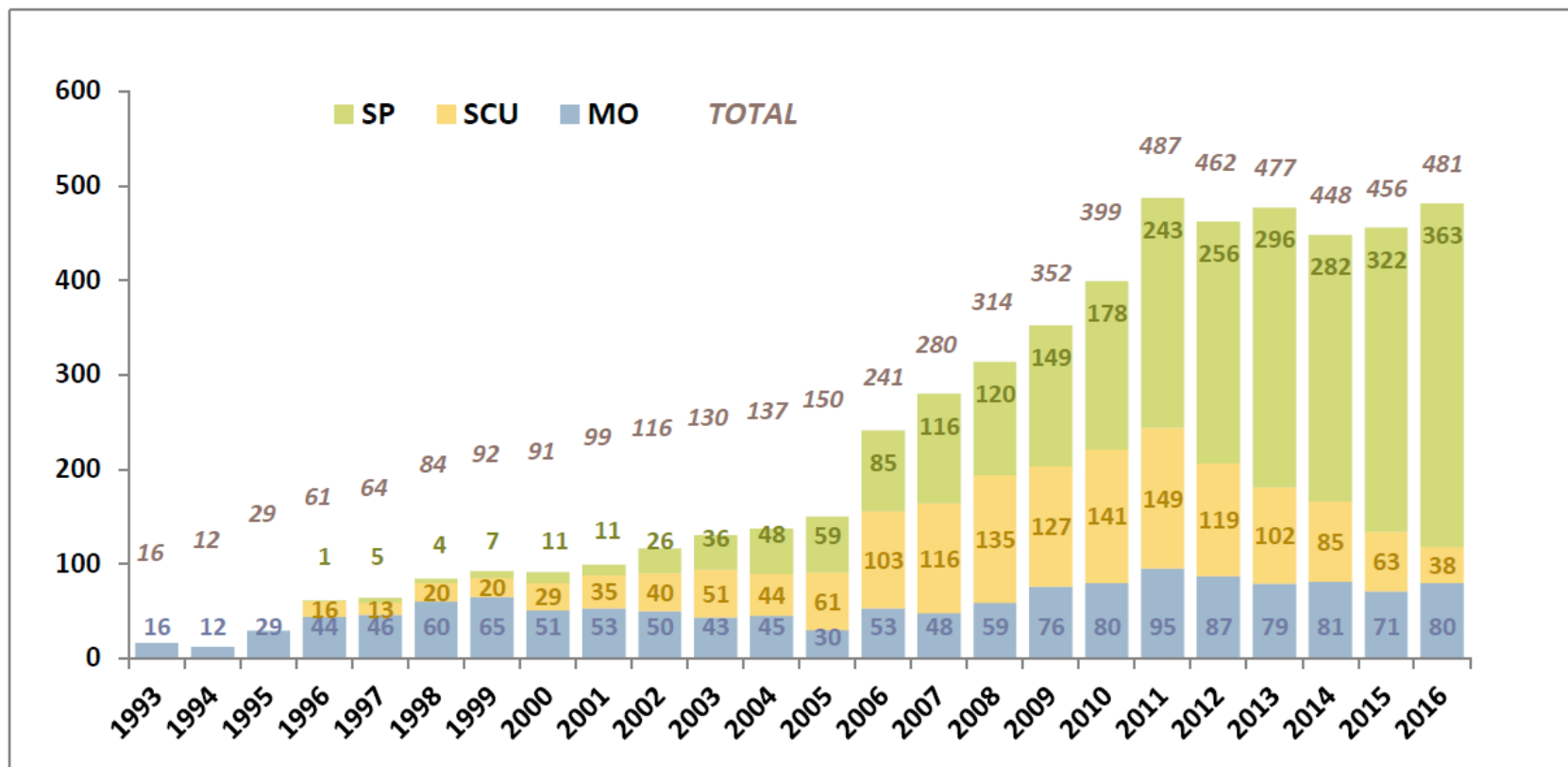


Fig. 12. Trasplantes alogénicos no emparentados. España. 1993-2015.

Estado de la situación MO/SP

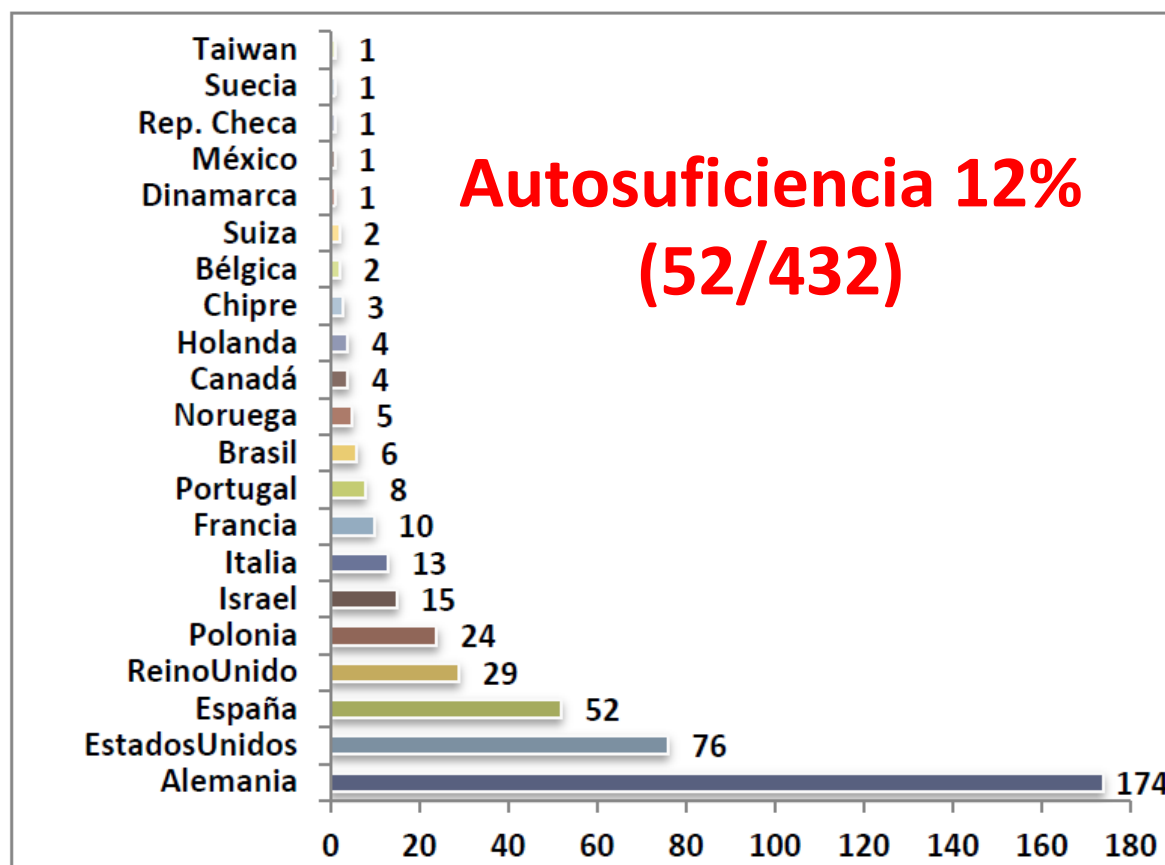
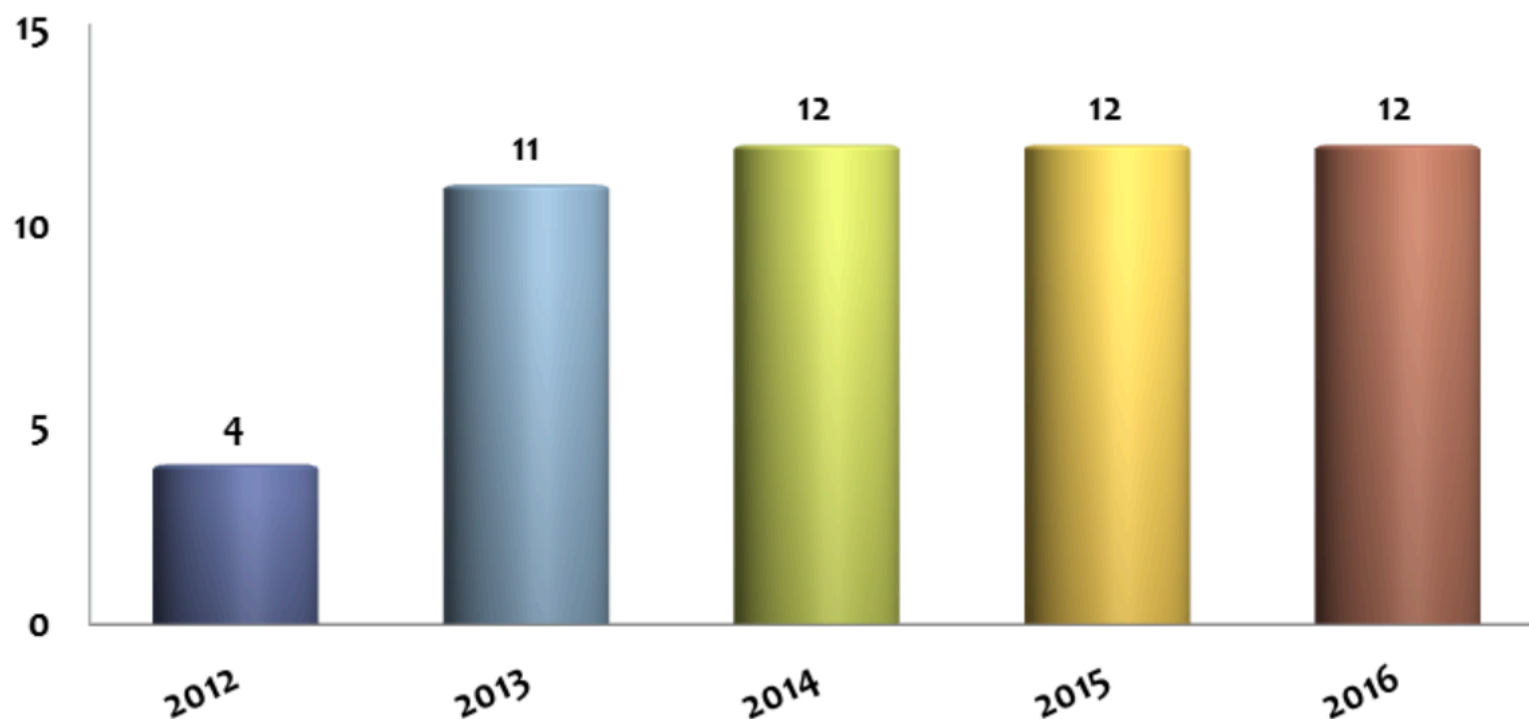


Fig. 15. Países de origen de las MO/SP trasplantadas en España 2016.

PORCENTAJE DE DONANTES DE ORIGEN ESPAÑOL MO/SP PARA PACIENTES ESPAÑOLES 2012 - 2016



Estado de la situación MO/SP

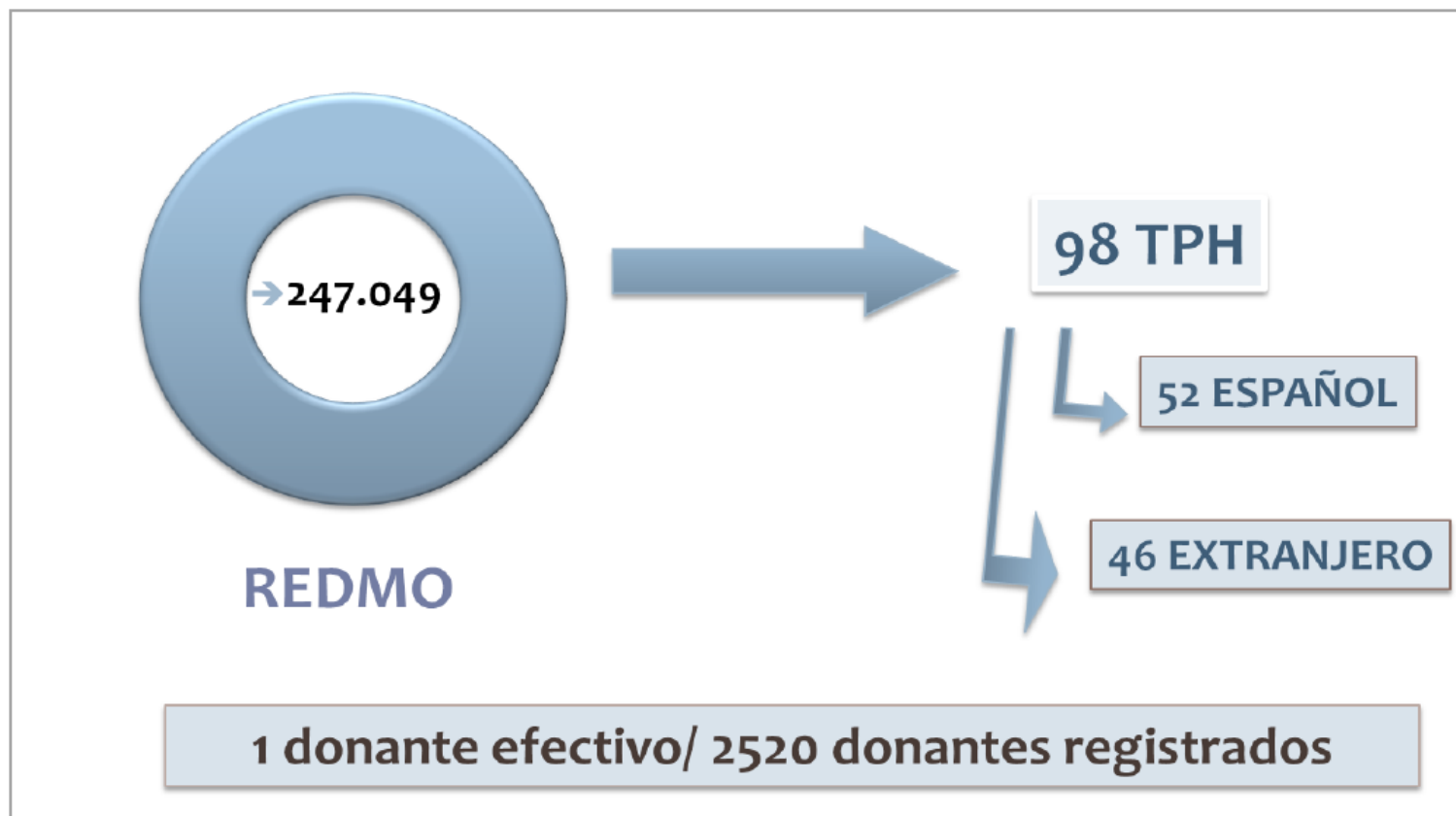
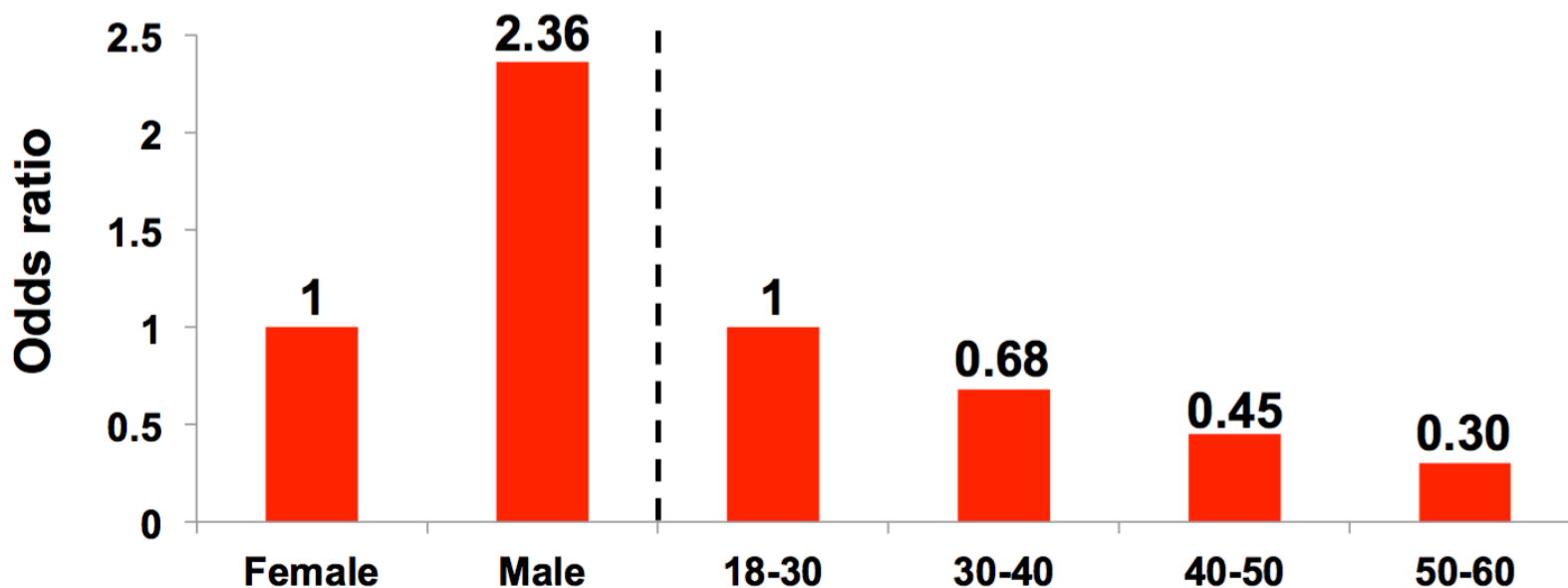


Fig. 27. Donantes incluidos en el REDMO durante 2016 y TPH realizados en España y en el extranjero a partir de donantes españoles durante 2016

Effect of age and gender: ZKRD data (I)

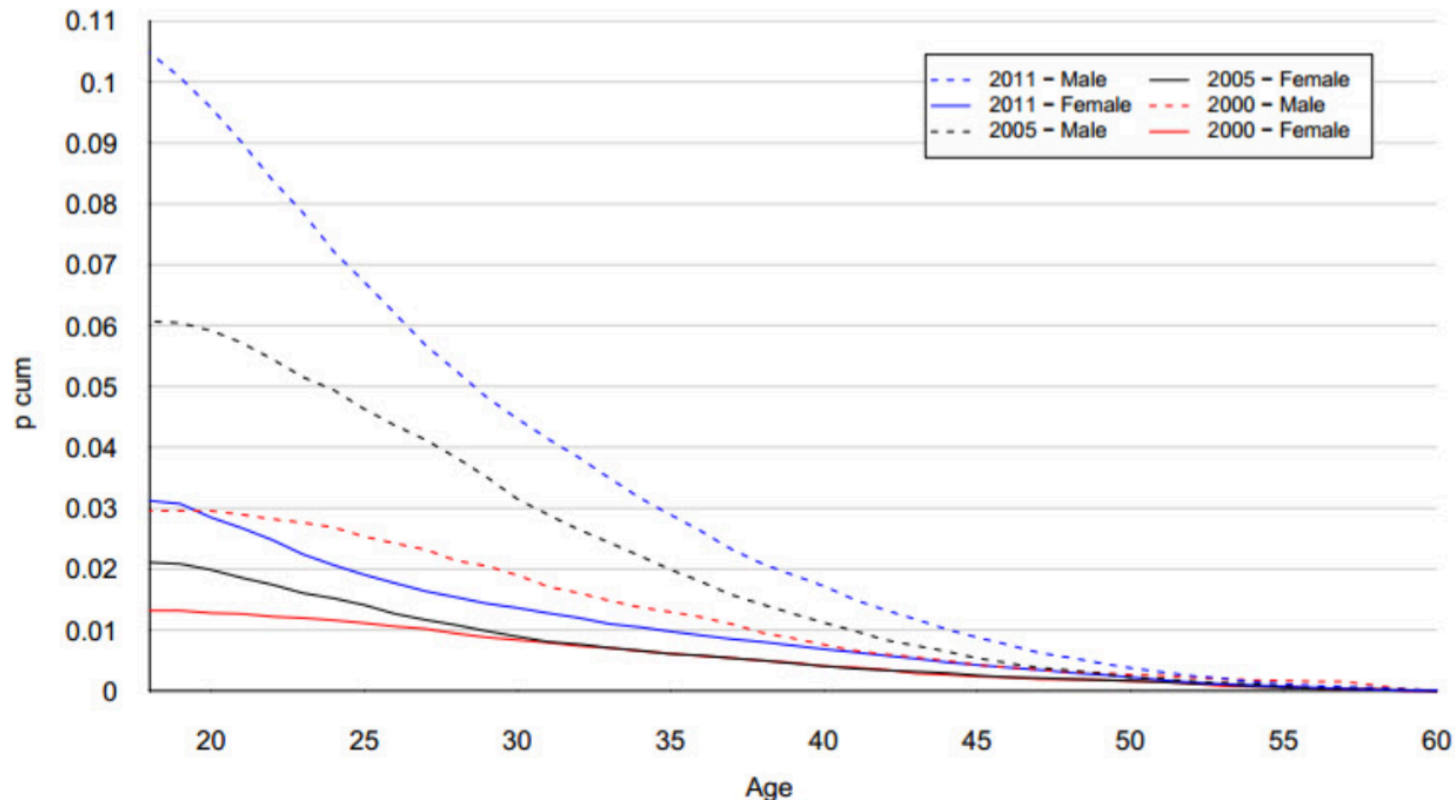
Donation probability



Strong preference for young male donors!

Effect of age and gender: ZKRD data (II)

Cumulated donation probability



Lifetime donation probability of a 18-year-old male donor is >10%!

Plan Nacional de TPH 2018-2022



Elementos a desarrollar



Elementos a desarrollar

- Plan de Médula ósea
- Plan de Sangre de cordón
- Plan de Terapia celular
- Plan de Calidad e Información
- Plan de Formación y Divulgación

Interlocutores

- ONT
- REDMO
- CCAA: coordinadores y equipo
- Bancos de SCU
- Redes de Terapia Celular (Red TerCel)
- Hematólogos: SEHH y GETH
- Inmunólogos- Tipajes HLA (SEI)
- Pacientes

Ideas generales PNTPH

- Más calidad y menos cantidad
- Optimizar recursos
- Análisis periódico ¿trimestral?
- Evolución y resultados clínicos
- Papel del responsable de TPH en CCAA y centros

Planes de acción

- Globales (ONT, REDMO, GETH, SEI,...)
- Autonómicos (CCAA, Bancos SCU,...)
- Locales (Hospitales, Unidades TPH)
- Calidad e Información (todos)
- Formación y Divulgación (profesional, social)

Ideas Plan MO

- Mejorar autosuficiencia (objetivo 2020 >25%)
- Conseguir donantes jóvenes, mejor varones
- Redirigir a mayores de 40 a donar sangre y/o hemoderivados
- Tipajes HLA 10/10, priorizados y centralizados
- Inyección económica extra. Fuentes??

Ideas Tipajes HLA

- Solo menores de 40 años??
- Tipaje mínimo 8/8 ABCDR, ideal 10/10 ABCDR+DQ (mejora “visibilidad” y rapidez)??
- Centralizado: 4 centros o menos??
- Tecnología NGS?? Precios??
- Absorber tipajes de las CCAA??
- Análisis periódico ¿trimestral?

Ideas Plan SCU

- Nuevas indicaciones?
- Recambio de unidades
- Divulgación de uso real vs potencial
- Control BSCU públicos y privados
- Auditorias, acreditaciones, inspecciones

Ideas Plan TerCel

- Cuantificar actividad
- Potenciar trabajo en red
- Diseñar planes de acceso
- Promover programas TerCel en CCAA
- Comunicación AEMPS-ONT-ISCI

Ideas Plan Divulgación

- Formación profesionales no TPH
- Formación profesionales TPH
- Divulgación pública, asociaciones pacientes

Ideas Plan Información y Calidad

- Conocer resultados: reporte obligatorio
- Colaboración EBMT
- Benchmarking: aprender de los mejores
- Acreditación JACIE obligatoria para DNE en 2025?? y alogénico en 2030??

CONCLUSIONES

- El TPH permite la curación de pacientes con enfermedades tumorales y no tumorales
- La demanda de recursos del TPH aumenta de forma significativa en los últimos años y es previsible que continúe creciendo.
- La mejora de los procedimientos de TPH permiten trasplantar a pacientes de mayor edad o con co-morbilidades.
- El TPH a partir de donantes alternativos (DNE, SCU, haploidéntico) permite trasplantar a mayor número de pacientes.
- **CUALQUIER PACIENTE QUE NECESITA UN TPH TIENE DONANTE**



Trabajando juntos por la vida

