

# INDICACIONES TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO



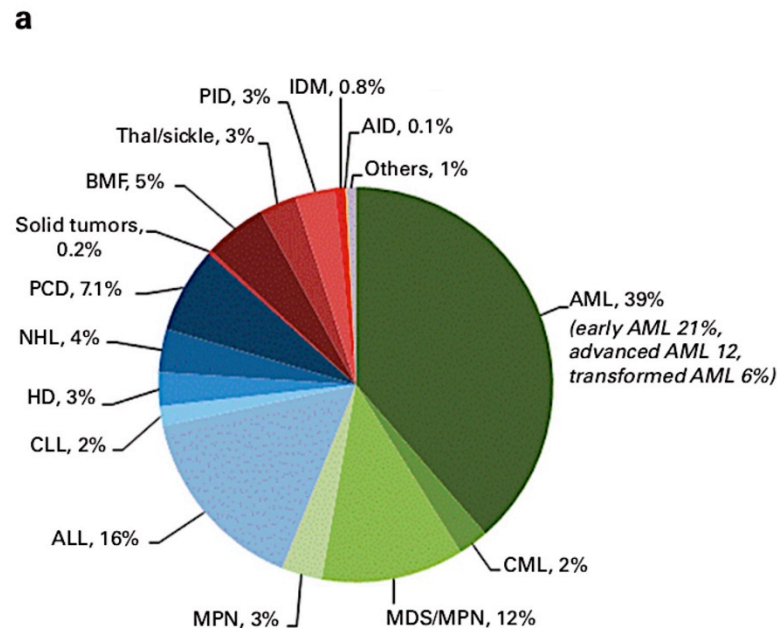
Juan Pío Torres Carrete  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

# INDICACIONES TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

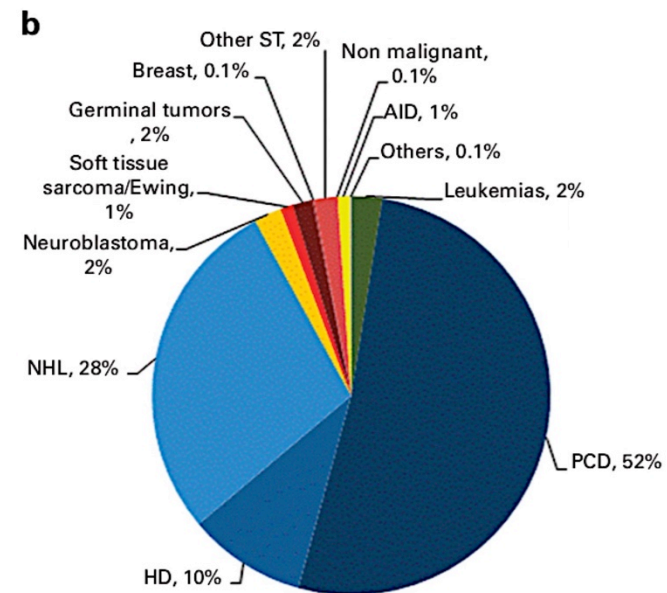
Disease	Disease status	Sibling donor allo-HSCT	Well-matched URD allo-HSCT	Alternative donor allo-HSCT	ASCT
<i>Leukaemias</i>					
AML	CR1 (low risk) <sup>a</sup>	CO/II	D/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (intermediate) <sup>a</sup>	S/II	CO/II	D/II	S/I
	CR1 (high risk) <sup>a</sup>	S/II	S/II	CO/II	CO/I
	CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
	CR3, incipient relapse	S/III	CO/III	D/III	GNR/III
	M3 Molecular persistence	S/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	M3 Molecular CR2	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
ALL	Relapse or refractory	CO/II	CO/II	D/II	GNR/III
	Ph (–), CR1 (standard risk) <sup>a</sup>	D/II	GNR/II	GNR/III	CO/III
	Ph (–), CR1 (high risk) <sup>a</sup>	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Ph (+), CR1	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	CR2, incipient relapse	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
CML	Relapse or refractory	CO/II	D/II	D/II	GNR/III
	1st CP, failing TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Accelerated phase or > 1st CP	S/II	S/II	CO/II	D/III
Myelofibrosis	Blast crisis	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Primary or secondary with an intermediate or high DIPSS score	S/II	S/II	S/III	GNR/III
MDS	RA, RCMD, RAEB I and II	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	sAML in CR1 or CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	More advanced stages	S/II	S/II	S/II	GNR/III
<i>Other diseases</i>					
Acquired SAA	Newly diagnosed	S/II	S (children)/II; CO (adults) /II	GNR/III	NA
Acquired AA/PNH	Relapse/Refractory	S/II	S/II	CO/II	NA
	Newly diagnosed	S/II	CO/II	GNR/III	NA
	Relapse/Refractory	S/II	S/II	CO/II	NA
<u>Haemolytic PNH</u>		<u>GNR/II</u>	<u>GNR/II</u>	<u>GNR/II</u>	<u>NA</u>
Constitutional SAA	Fanconi anaemia	S/II	S/II	CO/II	NA
	Dyskeratosis congenital	S/II	S/II	CO/II	NA

# INDICACIONES TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

## TPH ALOGÉNICO



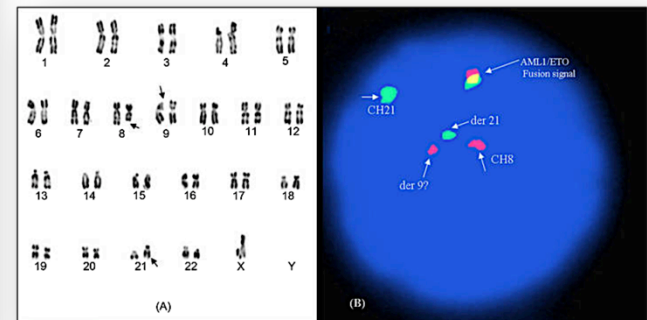
## TPH AUTÓLOGO



*Passweg JR. Bone Marrow Transplantation. 2017*

# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LAM)

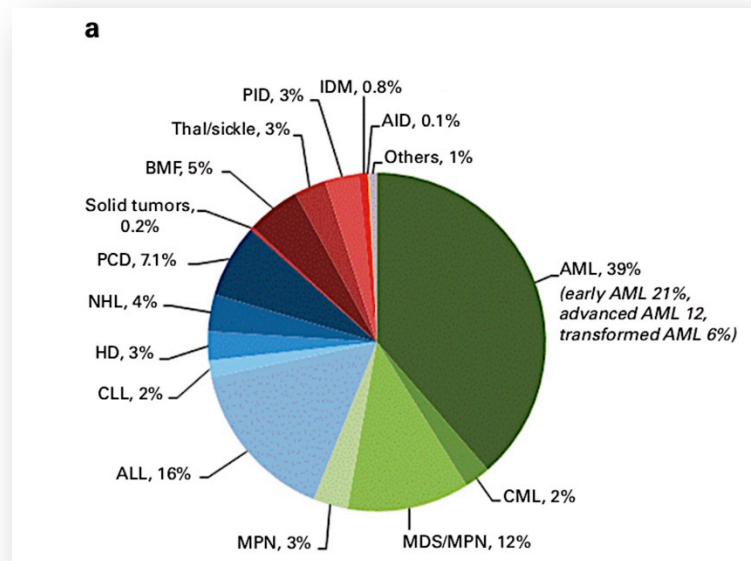
- Proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide:
  - ✓ Desplaza la hematopoyesis normal.
  - ✓ Insuficiencia medular.
  - ✓ Infiltra tejidos extramedulares.





# TPH EN LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

- El TPH debe considerarse SIEMPRE en pacientes diagnosticados de LAM.
- La LAM es la indicación más frecuente de TPH alogénico.
- En la actualidad es posible encontrar un donante para la mayoría de los pacientes.
- Sin embargo, solo una minoría de pacientes se someten a un trasplante.



# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

## COMORBILIDADES

- Valoración de comorbilidades:
  - ✓ *HCT-CI (Sorrer, 2007):*
  - ✓ *Score EBMT*
- Su combinación puede producir una mejor predicción de la SG y la MRT.

### HCT-CI

Comorbilidad	Puntuación	Definición
Arritmia	1	Fibrilación auricular, flutter, síndrome de nodo sinusal enfermo o arritmias ventriculares
Cardiaco	1	Enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva, IAM, FEVI<50%
E.I. Intestinal	1	Crohn o Colitis ulcerosa
Diabetes	1	DM que requiere tratamiento con insulina o antidiabéticos orales
Cerebrovascular	1	AVC o AIT
Psiquiátrico	1	Depresión o ansiedad u otra que requiera seguimiento o tratamiento
Hepático leve	1	Hepatitis crónica, Bilirrubina <26 µmol/L, AST o ALT<78U/L
Obesidad	1	IMC>35kg/m2
Infección previa	1	Infección antes del día 0 que requiera continuación de antibiótico más allá del día 0
Pulmonar moderado	2	DLCO y/o FEV1 66-80% o disnea de mínimos esfuerzos
Reumatológico	2	Lupus sistémico, Artritis reumatoide, Polimiositis, Polimialgia reumática, enfermedad del tejido conectivo
Úlcera péptica	2	Que requiera tratamiento
Renal	2	Creatinina>176µmol/l, diálisis, o trasplante renal previo
Tumor previo	3	Tratamiento para neoplasia en algún momento (excluye tumor cutáneo no melanoma)
Valvular cardiaca	3	Diagnosticada (excepto prolapso mitral)
Pulmonar severo	3	DLCO y/o FEV1 ≤65%, disnea en reposo o oxígeno domiciliario
Hepático severo	3	Bilirrubina ≥26 µmol/L, AST o ALT≥78U/L

### EBMT Score

**Edad**

**Tipo de donante**

**Riesgo de la enfermedad de base**

**Tiempo del diagnóstico al trasplante**

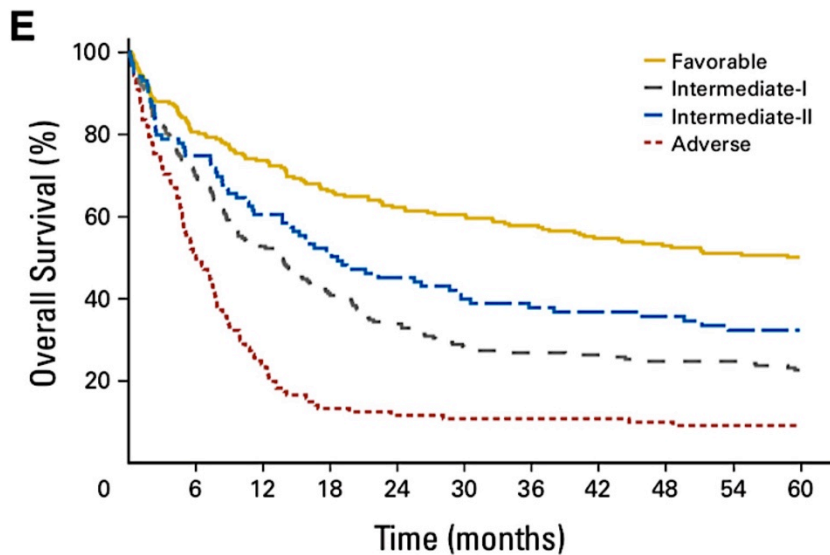
**Donante femenino, paciente masculino**

# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

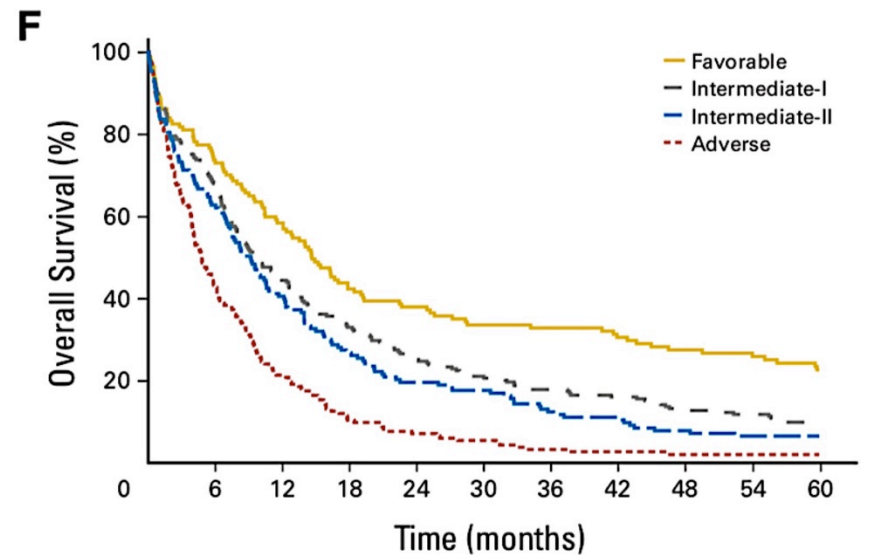
## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- Pronóstico según la clasificación citogenética-molecular de la *Europea Leukemia Net (ELN)*:

**Jóvenes: 18-60 a.**



**Mayores: > 60 a.**



Röllig C. JCO.2011

# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

- Estratificación por riesgo citogenético-molecular de la *Europea Leukemia Net (ELN)*:

**Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics**

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD <sup>low</sup> † Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD <sup>high</sup> † Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD or with <i>FLT3</i> -ITD <sup>low</sup> † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD <sup>high</sup> † Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> #



# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

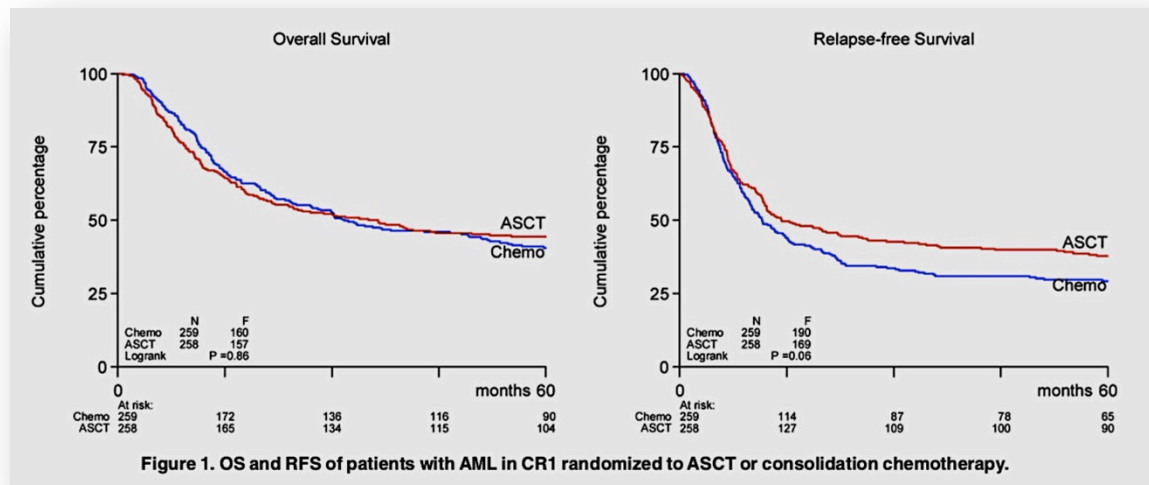
## INDICACIONES

- Trasplante Hematopoyético (TPH) alogénico: recomendaciones de la *ELN 2017* (*Döhner H. Blood.2017*)
  - ✓ LAM en 1ª RC:
    - Riesgo intermedio: citogenética intermedia y:
      - DIT-*FLT3*.
      - *NPM1* mutada con DIT-*FLT3* con ratio alta ( $> 0,5$ ).
      - Triples negativos: *NPM1* y *CEBPA* no mutado y *FLT3* no duplicado.
    - Riesgo citogenético adverso.
  - ✓ LAM en 2ª RC:
  - ✓ Recaída incipiente o refractariedad primaria.
  - ✓ EMR persistente.

# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

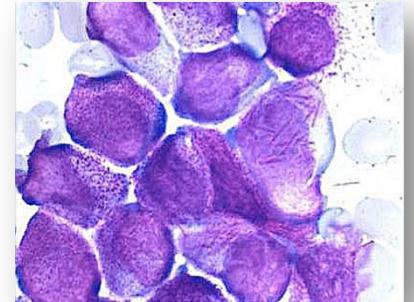
## INDICACIONES

- ¿ Trasplante Hematopoyético (TPH) autólogo ?
  - ✓ LAM en 1ª RC: pacientes de riesgo intermedio que no disponen de donante emparentado o no emparentado con EMR negativa.
  - Citogenética intermedia y:
    - *NPM1* mutada con DIT-*FLT3* con ratio baja ( $<0,5$ ).
    - Triples negativos: *NPM1* y *CEBPA* no mutado y *FLT3* no duplicado.



# LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA (LAP) INDICACIONES

- Trasplante Hematopoyético (TPH) autólogo:
  - ✓ LAP en 2ª RC ó superior.
- Trasplante Hematopoyético (TPH) alogénico:
  - ✓ LAP en 2ª RC ó superior, especialmente si ha fallado el TPH autólogo.

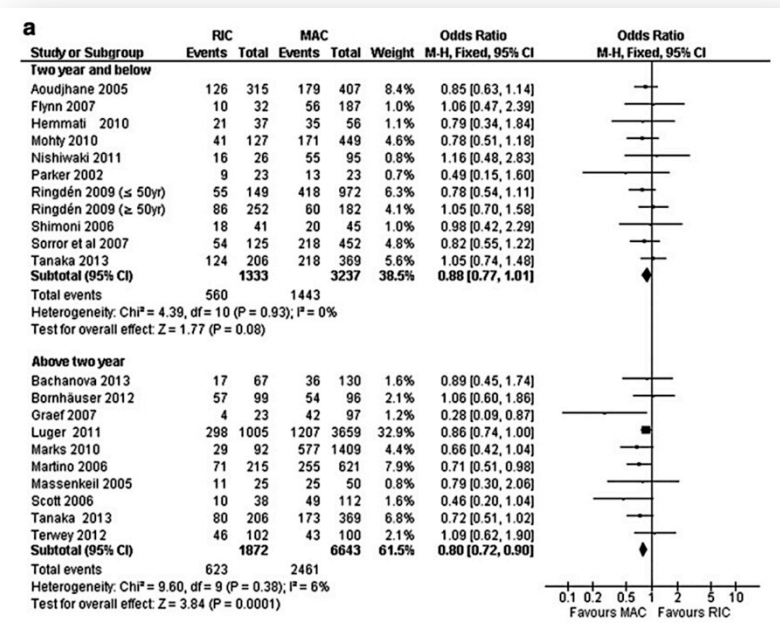


# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

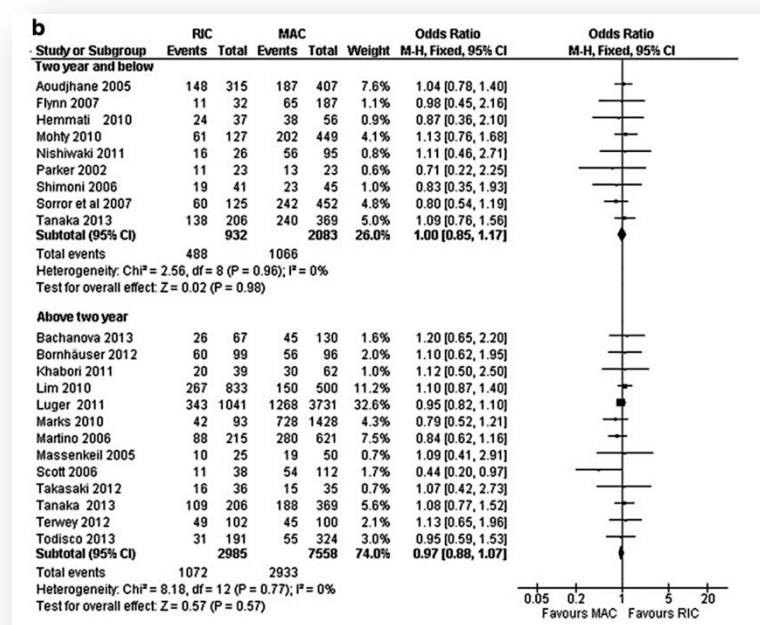
## RESULTADOS

- Meta-análisis de 23 estudios (15.258 pacientes): comparación AIR vs AMA:
  - ✓ SG < 2 años, y entre 2 y 6 años comparable entre AIR y AMA.
  - ✓ SG mayor en AIR si TPH en RC.
  - ✓ SLP y MRT: no diferencias entre AIR y AMA.

### SLP



### SG



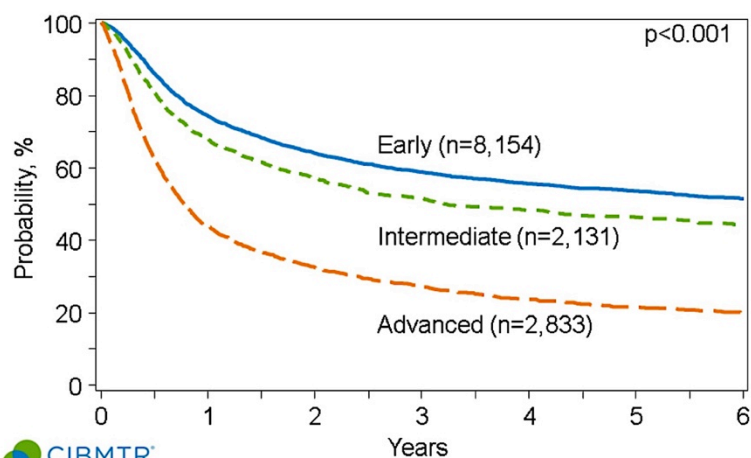


# LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

## RESULTADOS

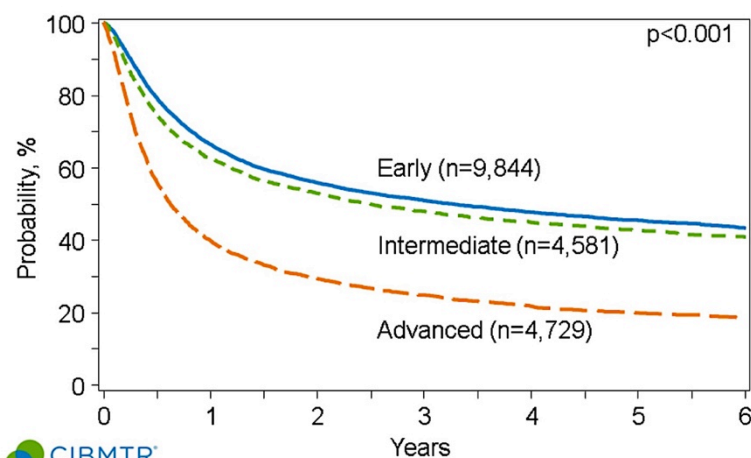
- Probabilidades de SG a 3 años:
  - ✓ Precoz: DE: 59% vs DnE: 51%.
  - ✓ Intermedia: DE: 51% vs DnE: 48%.
  - ✓ Avanzada: DE: 27% vs DnE: 25%.

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



20

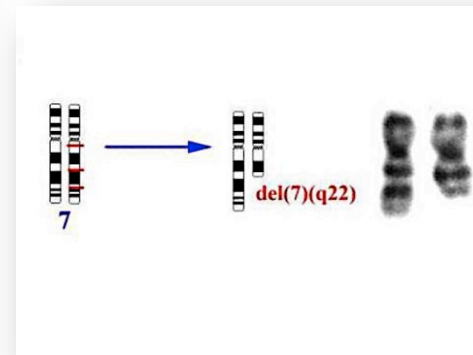
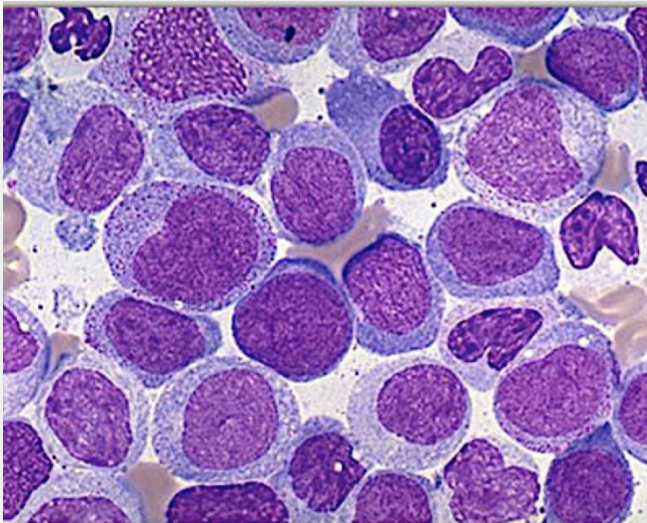
### Survival after Unrelated Donor HCT for AML, 2004-2014



21

# SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD)

- Enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética:
  - ✓ Presencia de citopenias en sangre periférica.
  - ✓ Displasia de una o más líneas mieloides.
  - ✓ Hematopoyesis ineficaz.
  - ✓ Riesgo de transformación a leucemia aguda mieloblástica.



## TPH EN SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

- Único tratamiento con potencial curativo a día de hoy.
- Aumento de la actividad en SMD:
  - ✓ Introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida.
  - ✓ La utilización de donantes no emparentados.
- Criterios para indicar un TPH:
  - ✓ Factores relacionados con el paciente:
    - Edad: 60-70 años.
    - Comorbilidades: *HCT-CI*.
  - ✓ Factores relacionados con la enfermedad:
    - Índices pronósticos.

# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

## ÍNDICES PRONÓSTICO

- Factores relacionados con la enfermedad:
  - ✓ Riesgo de la enfermedad: IPSS-R

### 5.3 Índice Pronóstico Internacional Revisado.

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo [1]	Muy bueno	-	Bueno	-	Intermedio	Adverso	Muy adverso
Blastos MO	≤2%	-	>2 - <5%	-	5 - 10%	>10%	-
Hb (g/dL)	≥10	-	8 - <10	<8	-	-	-
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	≥100	50 - <100	<50	-	-	-	-
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

**[1] Cariotipo: Muy bueno:** -Y, del(11q); **Bueno:** normal, del(5q), del(12p), del(20q), dobles alt. que incluyan del(5q); **Intermedio:** del(7q), +8, +9, +19, i(17q), cualquier otra alt. única o doble; **Adverso:** -7, inv3/t(3q)/del(3q), alt. doble que incluya -7/del(7q), cariotipo complejo con 3 alt.; **Muy adverso:** cariotipo complejo con >3 alt. Modificado de Greenberg, 2012.

**Calculador on line (<http://www.ipss-r.com/>)**



# SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

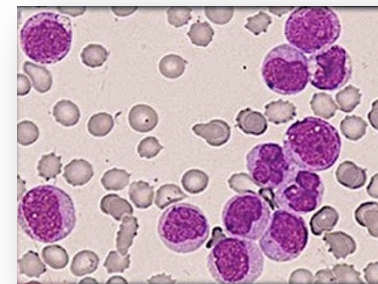
## INDICACIONES

- Recomendación de panel de expertos internacionales:  
(*de Witte T. Blood. 2017*)
  - ✓ TPH en Síndrome Mielodisplásico con IPSS-R alto riesgo.
  - ✓ TPH en Síndrome Mielodisplásico con IPSS riesgo bajo o intermedio:
    - Citogenética de mal pronóstico.
    - Citopenias graves:
      - Plaquetas  $< 30 \times 10^9/L$ .
      - Neutrofilos  $< 0.5 \times 10^9/L$ .
    - Altos requerimientos transfusionales.

# LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÓNICA

## INDICACIONES

- TPH en Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC):
  - ✓ Recomendación de panel de expertos internacionales.  
(de Witte T. Blood. 2017)
  - En pacientes de alto riesgo: CPSS intermedio-2 y alto.



CPSS (CMML Prognostic Scoring System) [1]			
Puntuación	0 puntos	1 punto	2 puntos
Categorías MS	LMMC-1	LMMC-2	
Categorías FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	
Dependencia transfusional	No	Si	
Categoría citogenética [2]	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Grupos de riesgo:	Bajo: 0 puntos; Intermedio-1: 1 punto; Intermedio-2: 2 – 3 puntos; Alto: 4 – 5 puntos.		
Se pueden establecer dos grupos de riesgo según el CPSS: a) Pacientes de <b>bajo riesgo</b> (CPSS bajo e intermedio-1) b) Pacientes de <b>alto riesgo</b> (CPSS intermedio-2 y alto)			

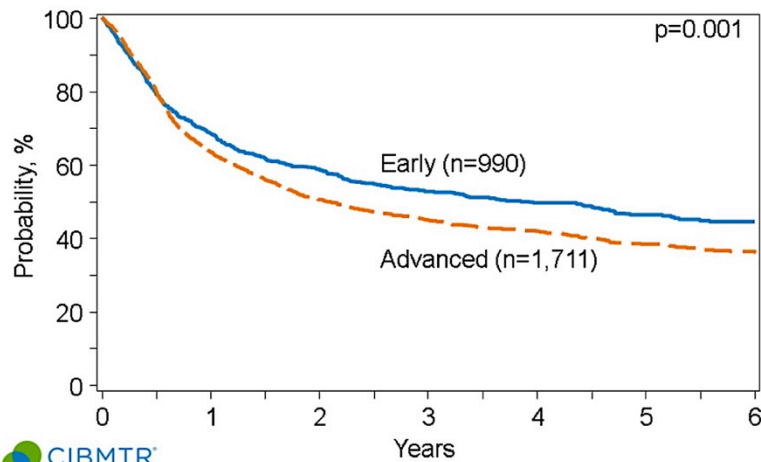
MD = variante mielodisplásica. MP = variante mieloproliferativa. GESMD = Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos. [1] Such, 2014; Such, 2011. [2] **Citogenética** (GESMD): **Bajo**: normal, -Y; **Intermedio**: otras alteraciones; **Alto**: +8, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo.

# SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

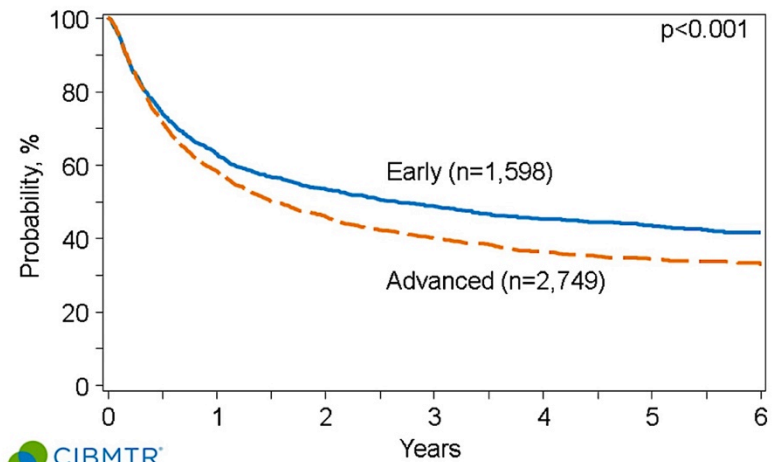
## RESULTADOS

- Probabilidad de supervivencia a tres años:
  - ✓ SMD Precoz: DE: 53% vs DnE: 49%.
  - ✓ SMD avanzado: DE: 45% vs DnE: 40%.

Survival after HLA-Matched Sibling HCT for Myelodysplastic Syndrome (MDS), 2004-2014



Survival after Unrelated Donor HCT for Myelodysplastic Syndrome (MDS), 2004-2014



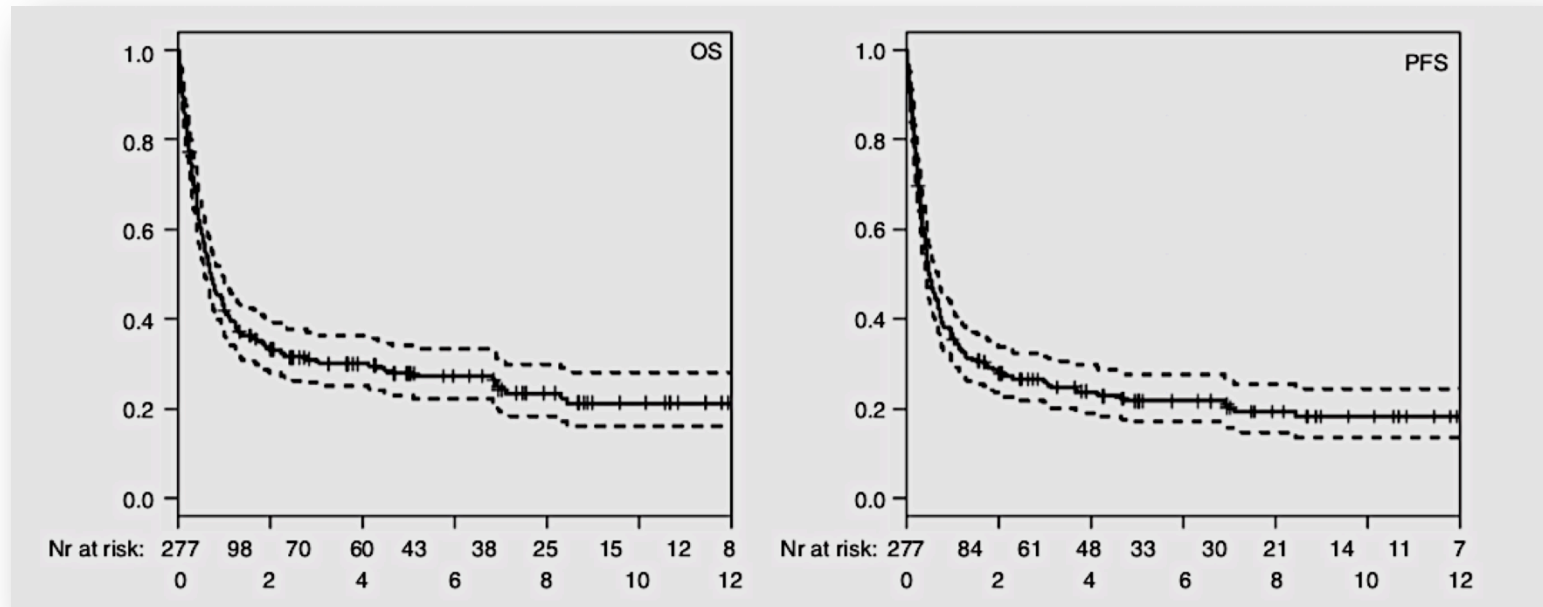
# SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

## RESULTADOS

- La presencia de cariotipo complejo, monosomal o ambos predicen peor supervivencia:

SG a 5 años: 28%

SLP a 5 años: 22%

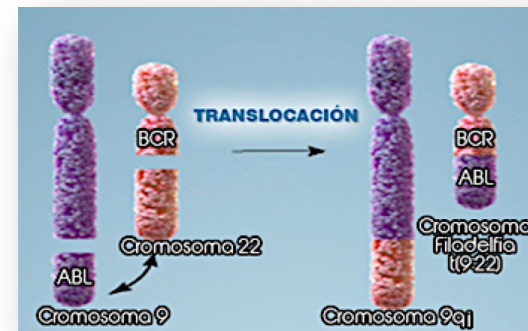
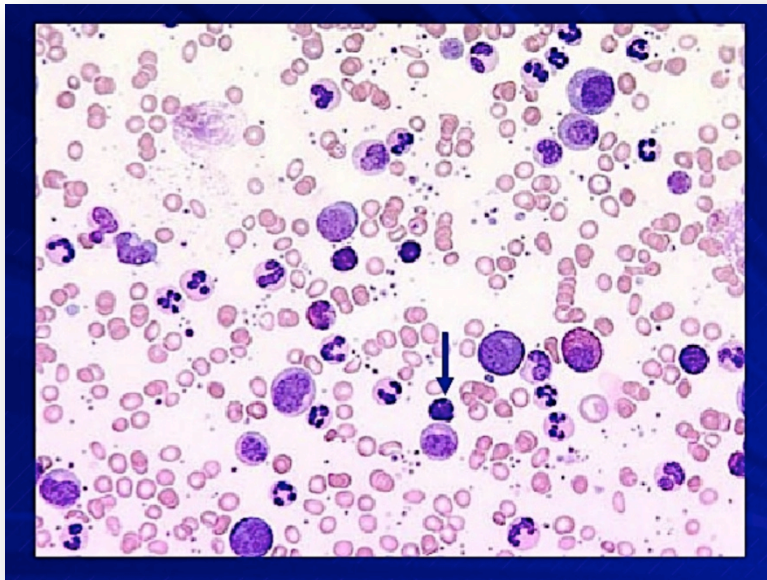


*Van Gelder M. Leukemia.2013*



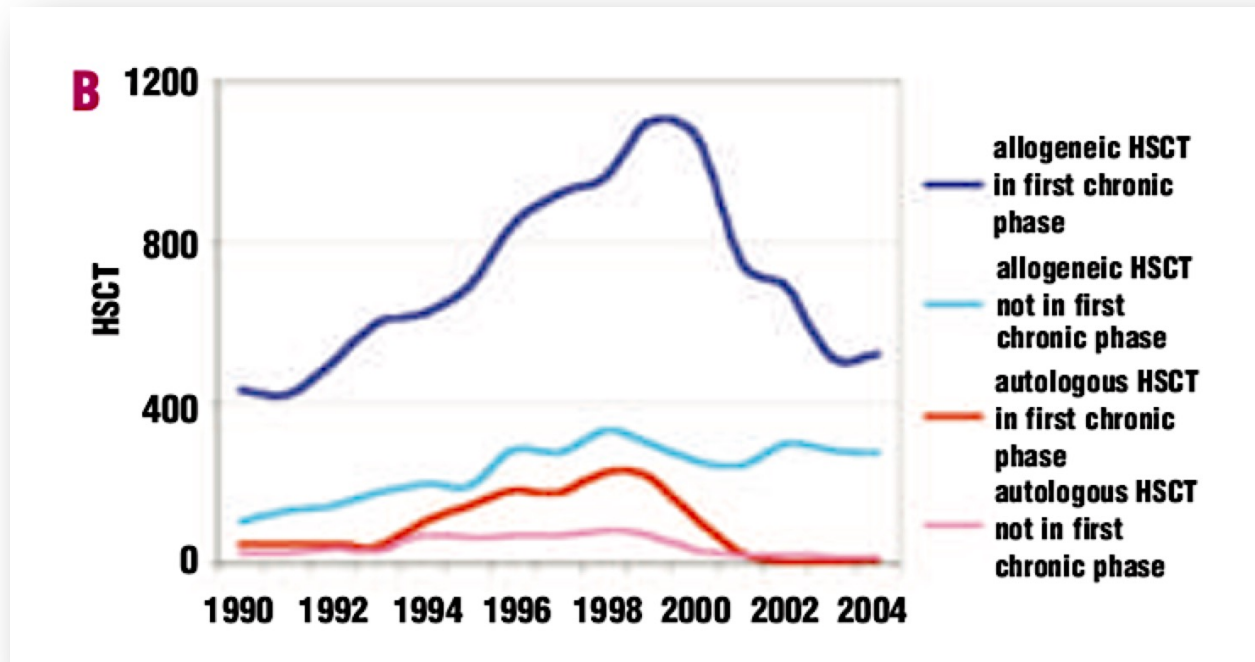
# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

- Neoplasia mieloproliferativa (NMP) clonal:
  - ✓ Origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas.
  - ✓ Intensa proliferación granulocítica, con leucositosis marcada.
  - ✓ Presentan habitualmente el Cr Filadelfia (Phi) y/o reordenamiento del gen BCR-ABL.



## TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

- El TPH alogénico es todavía el único tratamiento curativo.
- Los inhibidores de la tirosinkinasa (ITK) han cambiado la historia natural de la LMC.



## TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

- Los ITKs ha remplazado al TPH alogénico como tratamiento clave en la LMC.
- Aproximadamente un 10-15% de pacientes con LMC en fase crónica (FC) no alcanzan un remisión duradera con los ITKs.
- Pacientes en fase acelerada (FA)/crisis blástica (CB) tienen mal pronóstico
  - ✓ FA: el tratamiento con ITKs obtiene respuesta citogenética pero no duraderas.
  - ✓ CB: ITKs respuestas hematológicas parciales y transitorias. SG:7-11 m.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

## INDICACIONES

- Recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN):
  - ✓ Resistencia a los ITK con mutación T315I.
  - ✓ Resistencia a los ITK de segunda generación.
  - ✓ Fase acelerada (FA) ó CB durante el tratamiento.
  - ✓ Crisis blástica (CB).
- En fases avanzadas administrar tratamiento previo con quimioterapia intensiva +/- ITK como preparación al TPH.

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

## BÚSQUEDA DE DNE

- Inicio de búsqueda de Donante no Emparentado (DnE)
  - ✓ Fase crónica:
    - Fracaso a imatinib u otro ITKs de primera línea:
      - Con mutación de T315i ó
      - Con una previsión de poca probabilidad de respuesta a ITK de 2ª generación.
    - Fallo o intolerancia a dos o más ITK.
  - ✓ Fase acelerada (FA) ó Crisis Blástica (CB):
    - En todos los casos y siempre que no este contraindicado.

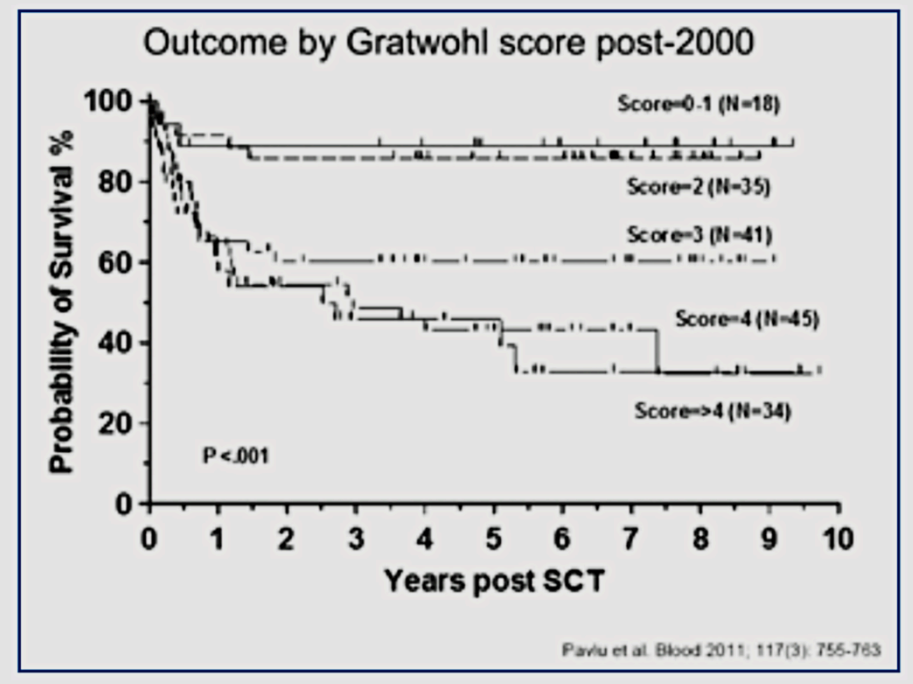
# TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

## RESULTADOS

- Supervivencia tras un TPH alogénico (*Score EBMT*).

Factor	Score
<b>Fase de la LMC</b>	
Fase crónica	0
Fase acelerada	1
Crisis blástica	2
<b>Edad</b>	
< 20 años	0
20-40 años	1
> 40 años	2
<b>Origen de los progenitores</b>	
Donante emparentado	0
Donante no emparentado	1
<b>Tiempo desde el diagnóstico al alo-TPH</b>	
< 12 meses	0
> 12 meses	1
<b>Sexo donante-receptor</b>	
Mujer-varón	1
Varón-varón	0
Mujer-mujer	0
Varón-mujer	0

alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos;  
LMC: leucemia mieloide crónica.



Pavlu JP. Blood.2011



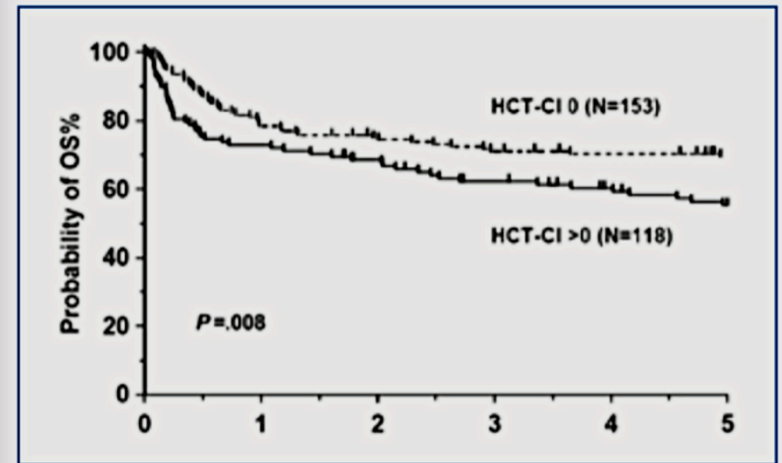
# TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

## RESULTADOS

- Supervivencia tras un TPH alogénico (*HCT-CI*).

### HCT-CI

Comorbilidad	Puntuación	Definición
Arritmia	1	Fibrilación auricular, flutter, síndrome de nodo sinusal enfermo o arritmias ventriculares
Cardíaco	1	Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, IAM, FEVI<50%
E.I. Intestinal	1	Crohn o Colitis ulcerosa
Diabetes	1	DM que requiere tratamiento con insulina o antidiabéticos orales
Cerebrovascular	1	AVC o AIT
Psiquiátrico	1	Depresión o ansiedad u otra que requiera seguimiento o tratamiento
Hepático leve	1	Hepatitis crónica, Bilirrubina <26 µmol/L, AST o ALT<78U/L
Obesidad	1	IMC>35kg/m2
Infección previa	1	Infección antes del día 0 que requiera continuación de antibiótico más allá del día 0
Pulmonar moderado	2	DLCO y/o FEV1 66-80% o disnea de mínimos esfuerzos
Reumatológico	2	Lupus sistémico, Artritis reumatoide, Polimiositis, Polimialgia reumática, enfermedad del tejido conectivo
Úlcera péptica	2	Que requiera tratamiento
Renal	2	Creatinina>176µmol/l, diálisis, o trasplante renal previo
Tumor previo	3	Tratamiento para neoplasia en algún momento (excluye tumor cutáneo no melanoma)
Valvular cardíaca	3	Diagnosticada (excepto prolapso mitral)
Pulmonar severo	3	DLCO y/o FEV1 ≤65%, disnea en reposo o oxígeno domiciliario
Hepático severo	3	Bilirrubina ≥26 µmol/L, AST o ALT≥78U/L

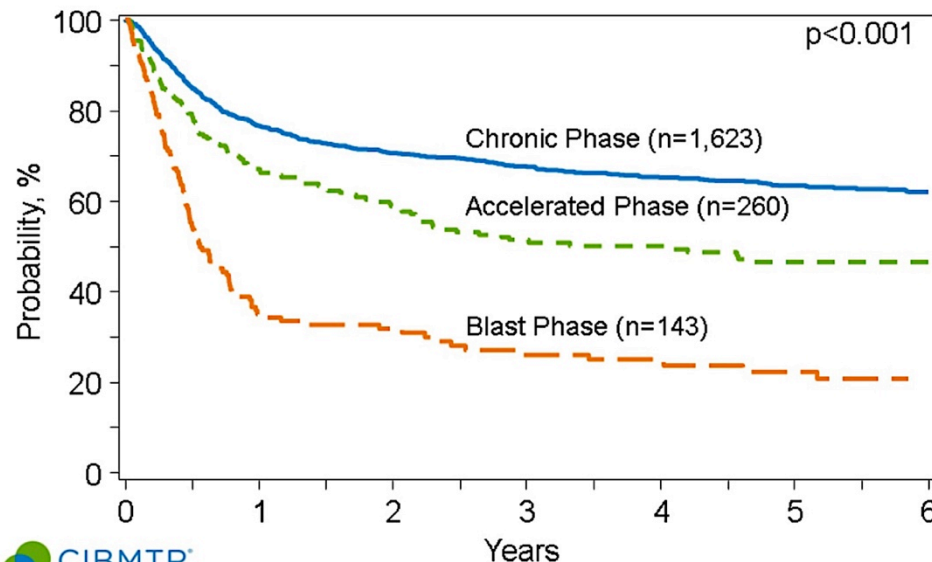


# TPH EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

## RESULTADOS

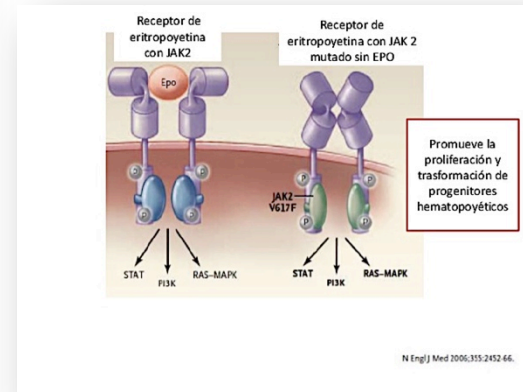
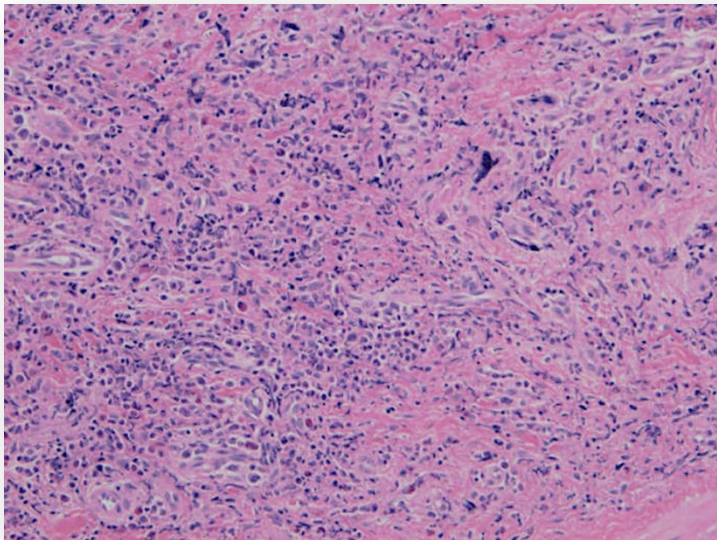
- La probabilidad de supervivencia a tres años fueron del 68%, 51%, y 26% para pacientes en FC, FA y CB.

### Survival after HLA Matched Sibling HCT for CML, 2004-2014



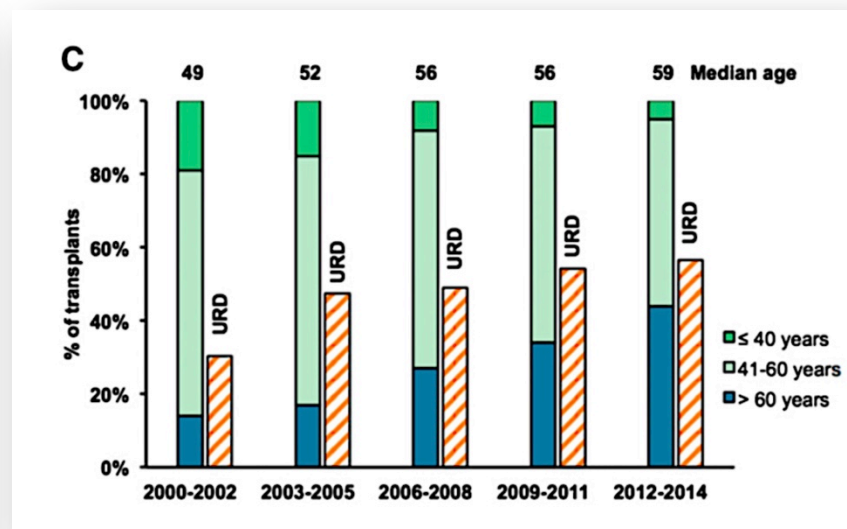
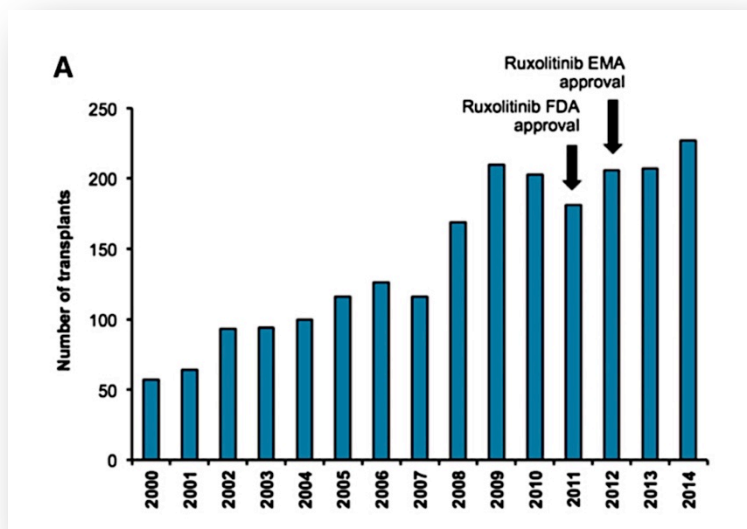
# MIELOFIBROIS PRIMARIA (MP)

- Neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC):
  - ✓ Proliferación de megacariocitos altamente displásicos.
  - ✓ Fibrosis de la médula ósea.
  - ✓ Hematopoyesis extramedular.
  - ✓ Leucoeritroblastosis en sangre periférica.



# TPH EN LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

- El TPH alogénico es el único tratamiento potencialmente curativo.
  - Tanto para la MP como para las 2<sup>as</sup> (post-TE y post-PV)
- En la práctica únicamente un 5-10% de los pacientes son trasplantados.
  - ✓ Edad avanzada.
  - ✓ Morbilidad y mortalidad relacionada con el procedimiento.



# MIELOFIBROSIS PRIMARIA

## ÍNDICES PRONÓSTICOS

- Índices pronósticos:
  - ✓ IPSS.
    - Validado para diagnóstico.
  - ✓ DIPSS.
  - ✓ DIPSS plus.
    - Usados en la evolución.

Factor de riesgo	IPSS	DIPSS*	DIPSS plus	IPSS y supervivencia		
				Grupo de riesgo	Nº factores riesgo	Mediana de supervivencia
Edad > 65 años	✓	✓	✓	Alto	≥3	2,3 años
Sint. Constitucionales	✓	✓	✓			
Anemia (Hb<10 g/L)	✓	✓	✓		2	4 años
Leucocitosis (>25 x10 <sup>9</sup> /L)	✓	✓	✓	Intermedio-1	1	7,9 años
Blastos circulantes ≥1%	✓	✓	✓	Bajo	0	11,3 años
Plaquetopenia (<100 x10 <sup>9</sup> /L)			✓			
Necesidad transfusión hematíes			✓			
Cariotipo desfavorable			✓			

\* La anemia puntúa 2.

## TPH EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA

### INDICACIONES

- Pacientes con una supervivencia prevista inferior a 5 años deberían ser considerados candidatos a TPH.
  - ✓ IPSS y DIPSS intermedio -2.
  - ✓ IPSS y DIPSS alto riesgo.
  - ✓ ¿ *Bajo riesgo* ?
    - Alto riesgo de transformación leucémica:
      - ✓ Cariotipo: complejo, +8, -7, -5, del 17p, i(17q), inv(3), 12p-, 11q23.
      - ✓ Blastos en sangre periférica > 2%.
      - ✓ Trombocitopenia < 50 x 10<sup>9</sup>/L.
      - ✓ Blastos en médula ósea > 10%.
      - ✓ Mutaciones ASXL1, EZH2, SRFF2, IDH1/2.

## TPH EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA RESULTADOS

- AMA: Elevada toxicidad y mortalidad → Supervivencia a largo plazo: 30-40%.
- AIR: Disminución MRT:15-20% → Aumento en las Recaídas: 30-35%.

Ref.	Años TPH	N	%aloTIR	%DFI	NRM	SLP	SG
Kerbauy	NR	104	9	50	35% 5 a	NR	61% 5 a
Patriarca	1986-2006	100	52	78	43% 3 a	35% 3 a	42% 3 a
Kroger	2002-2007	103	100	32	16% 1 a	51% 5 a	67% 5 a
Ballen	1989-2002	289	21	56	35% hermano 50% DNE, 5 a	33% hermano 27% DNE 5 a	37% hermano 30% DNE 5 a
Alchalby	1999-2009	162	100	27	22% 1 a	46% 5 a	62% 5 a
Robin	1997-2008	147	69	61	39% 4 a	32% 4 a	39% 4 a
Scott	1990-2009	170	NR	50	34% 5 a	57% 5 a	57% 5 a
Gupta	1997-2010	233	100	NR	18%		47% 5 a

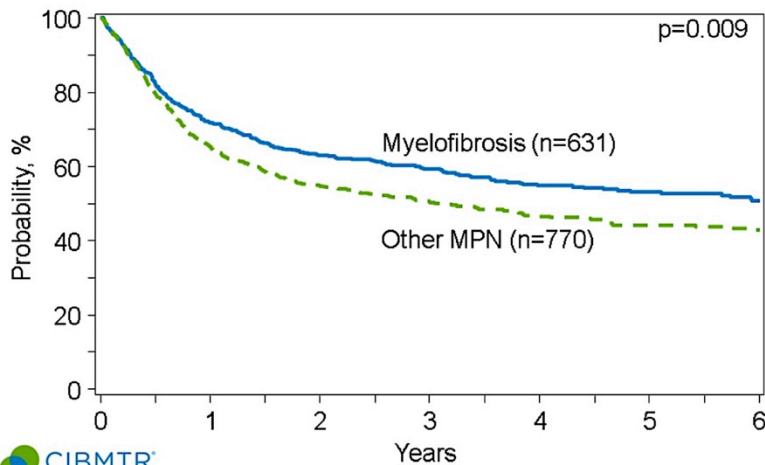
DFI, Donante Familiar HLA Idéntico; NR, no reportado; SLP, Supervivencia Libre de Progresión; SG, supervivencia Global



# TPH EN MIELOFIBROSIS PRIMARIA RESULTADOS

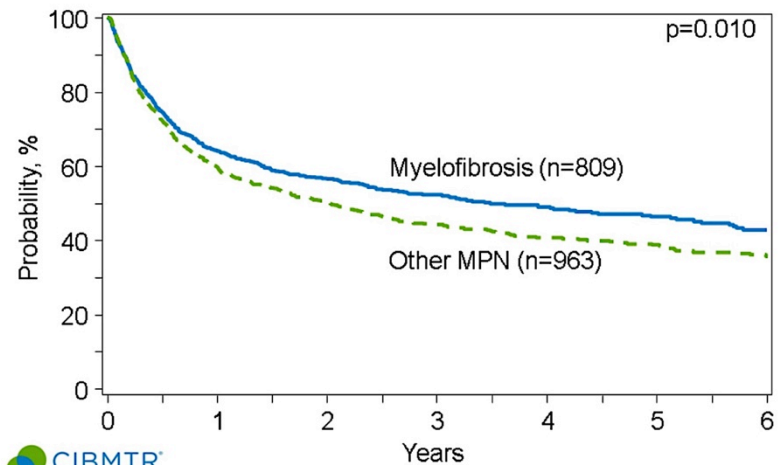
- Donantes hermanos: SG a 3 años: MF: 59%.
- Donantes no emparentados: SG a 3 años: MF: 52%.

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



26

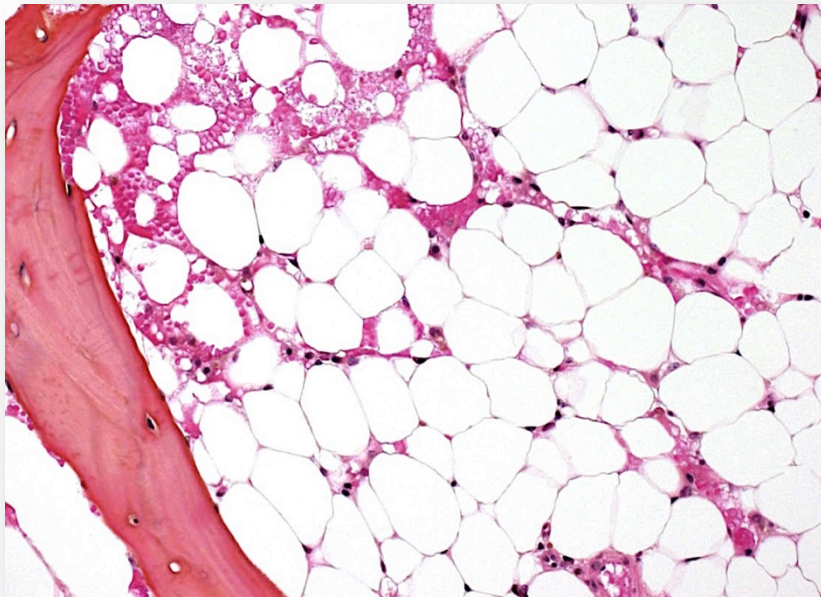
Survival after Unrelated Donor HCT  
for MPNs, 2004-2014



25

# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA (AM)

- Insuficiencia medular cuantitativa:
  - ✓ Adquirida.
  - ✓ Afecta en mayor o menor medida a las tres series hematopoyéticas.
  - ✓ Hemopoyesis y estroma cualitativamente normales.



## TPH EN LA APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

- EL TPH alogénico es una indicación plenamente establecida.
- Elementos a considerar:
  - ✓ Edad:  $\leq 40$  años.
  - ✓ Diagnóstico y gravedad:
    - AM grave: AM con  $\geq 2$  de los siguientes criterios:
      - Neutrofilos  $\leq 0.5 \times 10^9/L$ .
      - Plaquetas  $\leq 20.000 \times 10^9/L$ .
      - Reticulocitos absolutos  $\leq 20.000 \times 10^9/L$ .
    - Muy Grave: AM grave con neutrofilos  $\leq 0.2 \times 10^9/L$ .
  - ✓ Disponibilidad de donante: emparentado o no emparentado.

# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

## INDICACIONES

- TPH alogénico en primera línea: Alo-TPH Donante Emparentado.
  - ✓ Pacientes jóvenes ( $\leq 40$  años).
  - ✓ Criterios de AM grave o muy grave.
  - ✓ Disponibilidad de un hermano HLA idéntico.
- Tratamiento inmunosupresor en primera línea: Timoglobulina ó ATGAM + CsA:
  - ✓ Pacientes mayores ( $> 40$  años).
  - ✓ Criterios de AM grave o muy grave.
  - ✓ No disponen de un hermano HLA idéntico.

# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

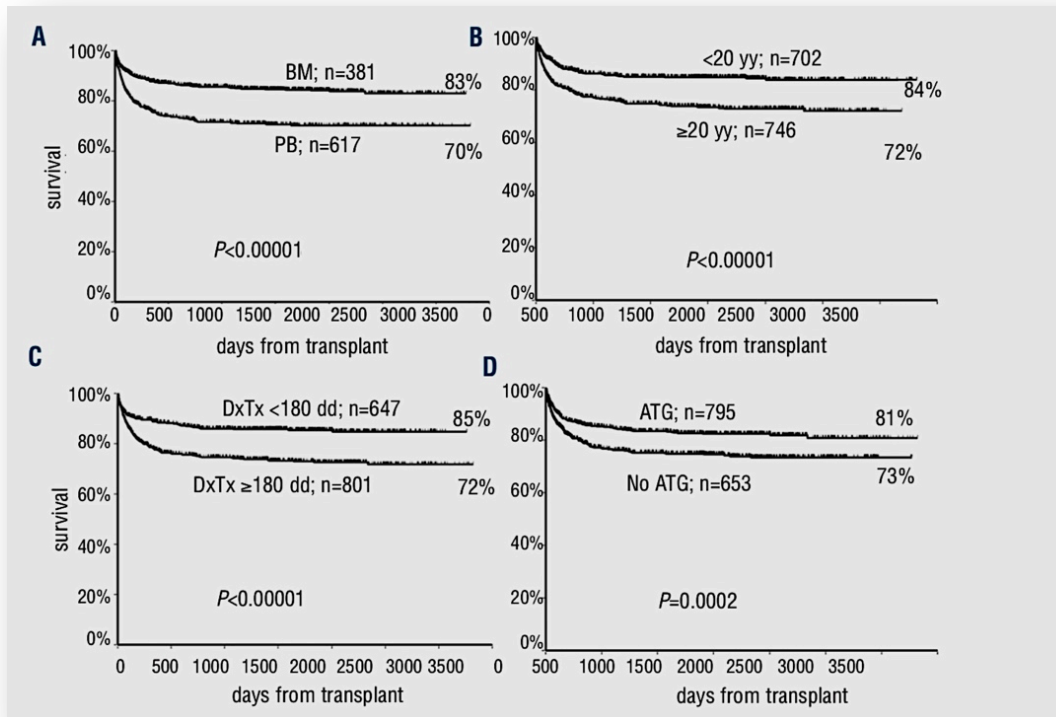
## INDICACIONES

- TPH alogénico como tratamiento de rescate:
  - ✓ Es el tratamiento recomendado en:
    - Pacientes jóvenes ( $\leq 40$  años).
    - AM refractaria o recidivante.
    - Disponen de un Donante no emparentado.
  - ✓ Debe ser considerado en:
    - Pacientes mayores ( $> 40$  años).
    - AM refractaria o recidivante.
    - Disponen de un Donante emparentado.
    - Ausencia de comorbiidades significativas.

# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

## RESULTADOS

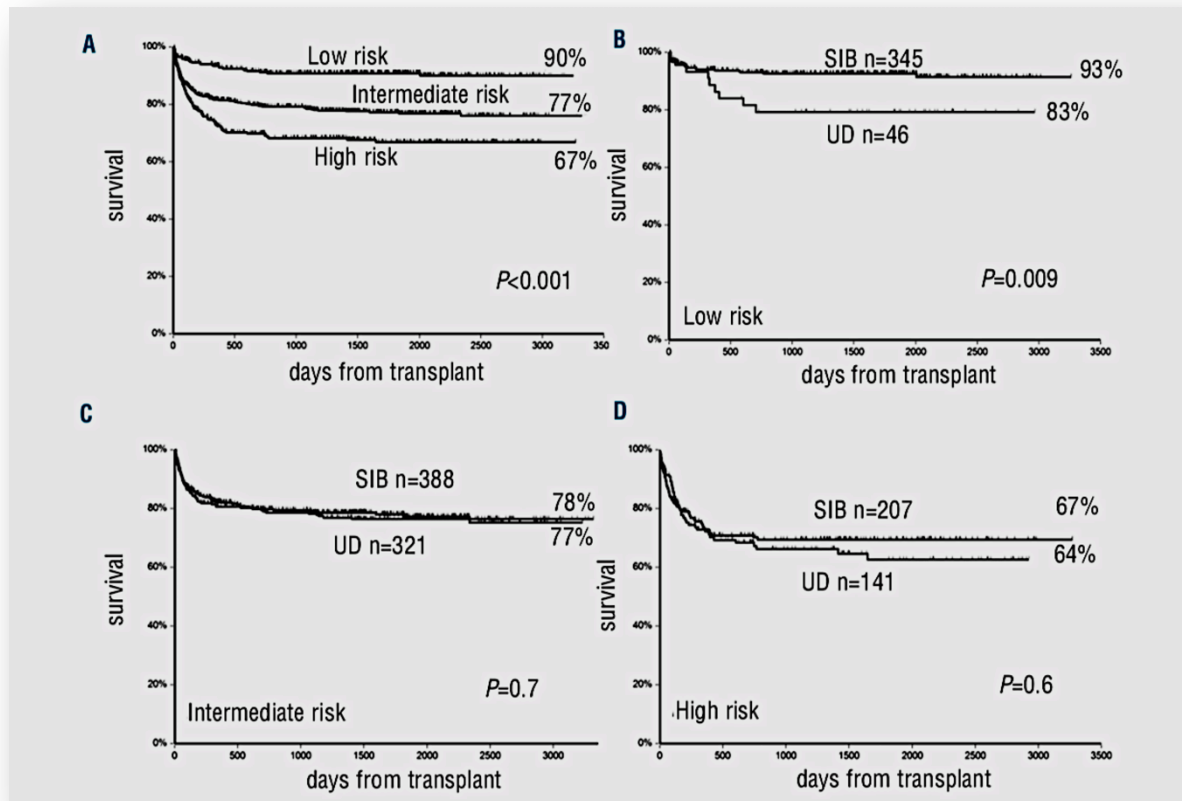
- Predictores de supervivencia:
  - ✓ Progenitores hematopoyéticos: médula ósea.
  - ✓ Edad: < 20 años.
  - ✓ Intervalo diagnóstico-TPH: < 180 días.
  - ✓ Acondicionamiento: Administración de ATG.



# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

## RESULTADOS

- La supervivencia global para Alo-TPH Donante no Emparentado no es estadísticamente inferior a los Alo-TPH de hermanos.



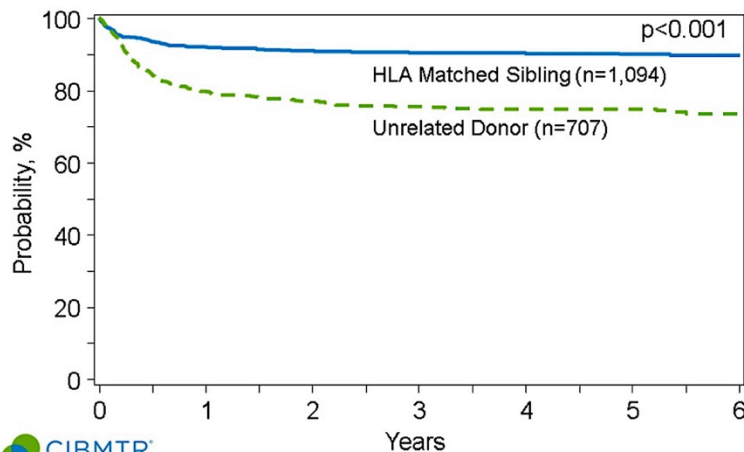


# APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

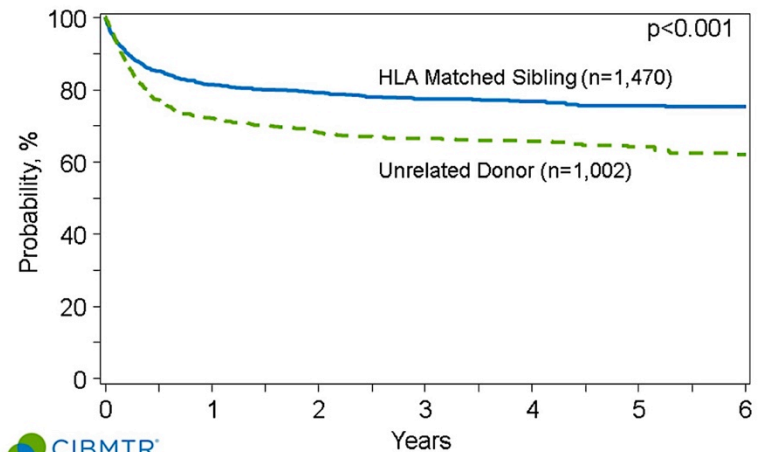
## RESULTADOS

- Probabilidad de supervivencia a los 3 años:
  - ✓ Donantes emparentados: < 18 años: 91% vs > 18 años: 78%.
  - ✓ Donantes no emparentados: < 18 años: 78 % vs > 18 años: 67%

Survival after Allogeneic HCT for Severe Aplastic Anemia, <18 Years, 2004-2014

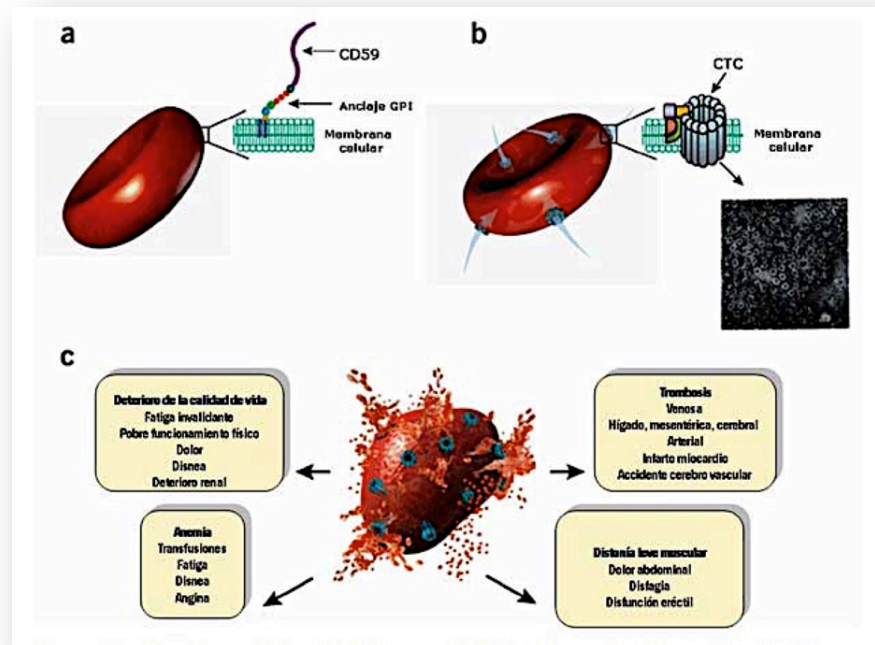


Survival after Allogeneic HCT for Severe Aplastic Anemia, ≥18 Years, 2004-2014



# HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA (HPN)

- Enfermedad adquirida clonal:
  - ✓ Causada por una mutación somática de las células hematopoyéticas.
  - ✓ Reside en el gen PIG-A (fosfatidil inositol glucano A).
  - ✓ Localizado en el extremo del brazo corto del cromosoma X (Xp22.1)



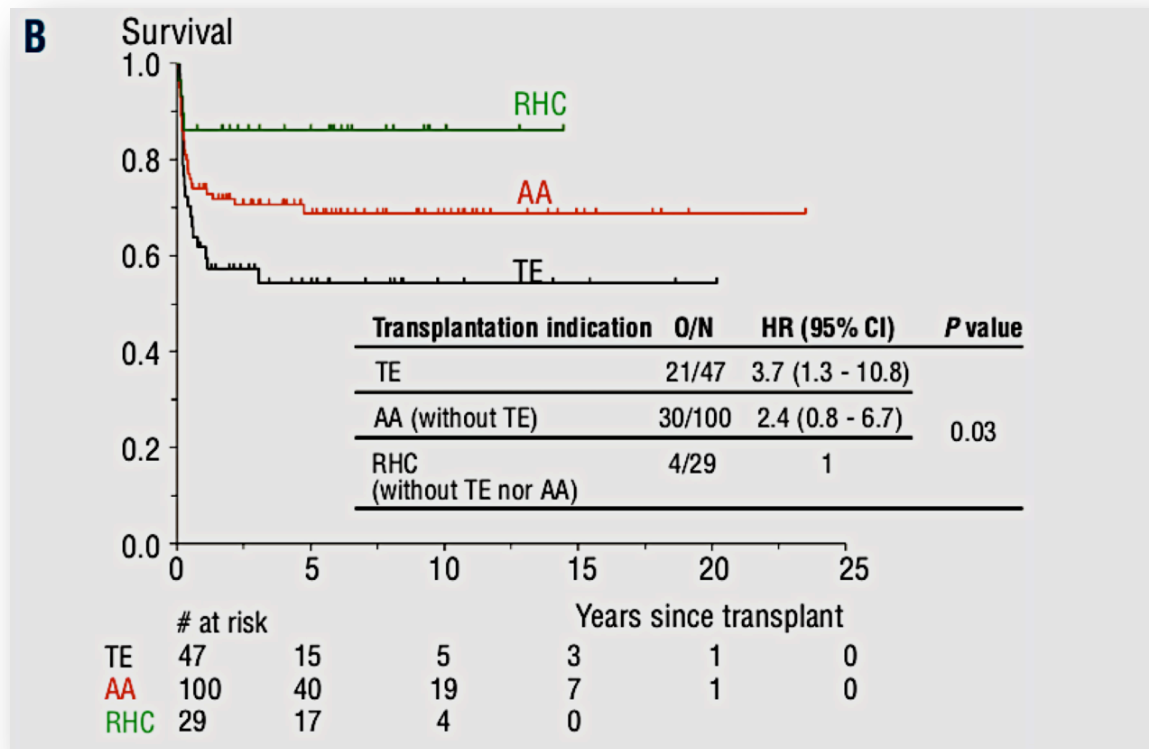
# HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

## INDICACIONES

- Las indicaciones han cambiado desde la introducción del Eculizumab (Ac Mo anti-C5).
  - ✓ Evita las complicaciones de la HPN (incluida la trombosis).
  - ✓ Mejora la SG a largo plazo.
- Las indicaciones dependen de las manifestaciones clínicas individuales:
  - ✓ Síndrome AM/HPN: HPN que ocurre en presencia de insuficiencia de MO grave con MO hipocelular.
    - Alo-TPH Donante emparentado: mismos criterios que AM
    - Alo-TPH Donante no Emparentado: fracaso a responder al tratamiento inmunosupresor (TIS).
  - ✓ Evolución clonal de HPN a SMD/LAM.

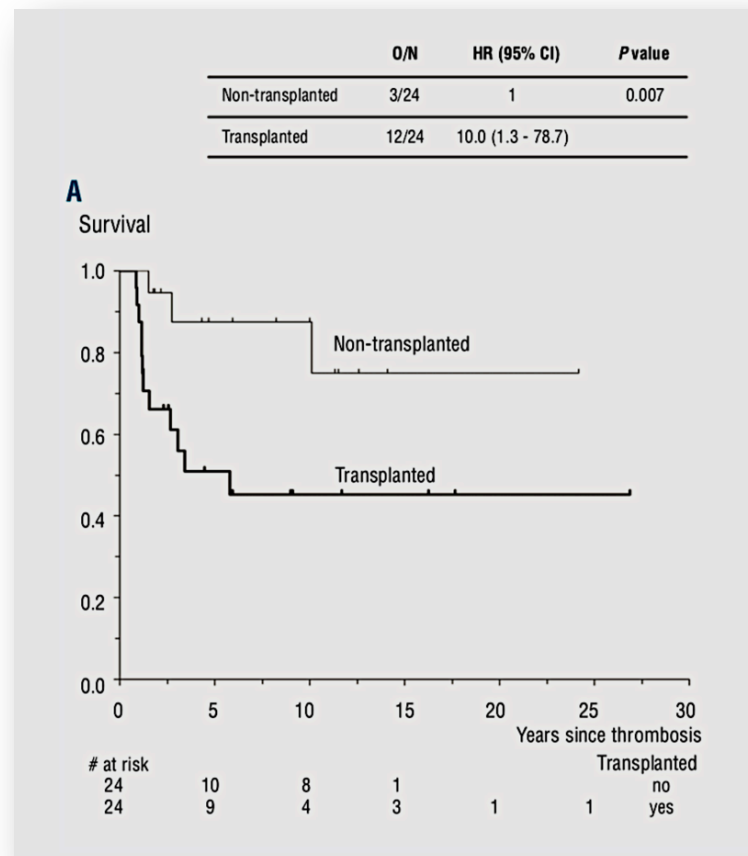
# HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA RESULTADOS

- En un estudio retrospectivo de la EBMT:
  - ✓ Crisis hemolítica: SG a los 5 años: 86%.
  - ✓ Aplasia Medular: SG a los 5 años: 69%.
  - ✓ Tromboembolismo: SG a los 5 años: 54%.



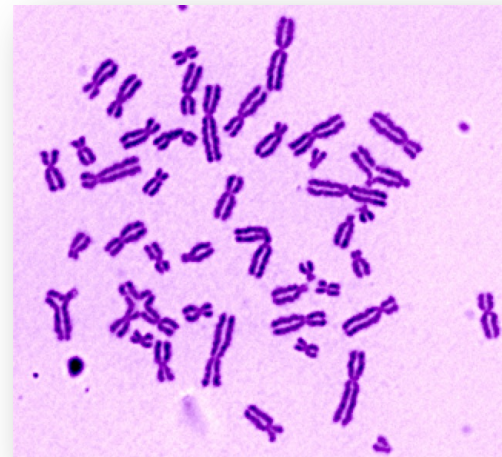
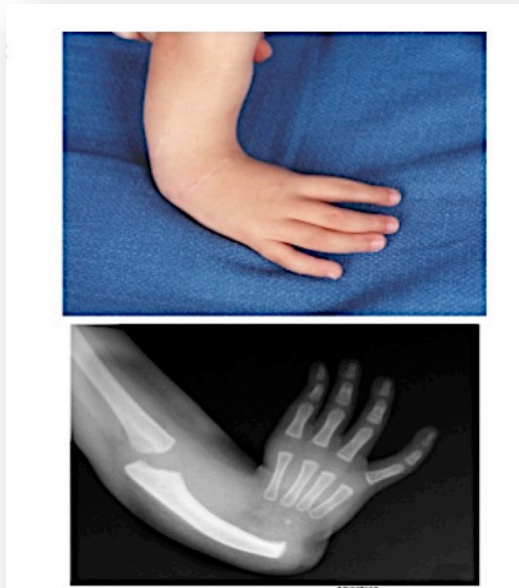
# HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA RESULTADOS

- TPH alogénico no es una opción terapéutica adecuada para la tromboembolia.



# ANEMIA DE FANCONI (AF)

- Síndrome complejo que se caracteriza por:
  - ✓ Insuficiencia medular progresiva.
  - ✓ Anomalías somáticas constitucionales.
  - ✓ Hipersensibilidad a agentes que producen entrecruzamientos en las cadenas de ADN.
  - ✓ Predisposición a desarrollar LMA/SMD y tumores sólidos.



# ANEMIA DE FANCONI

## INDICACIONES

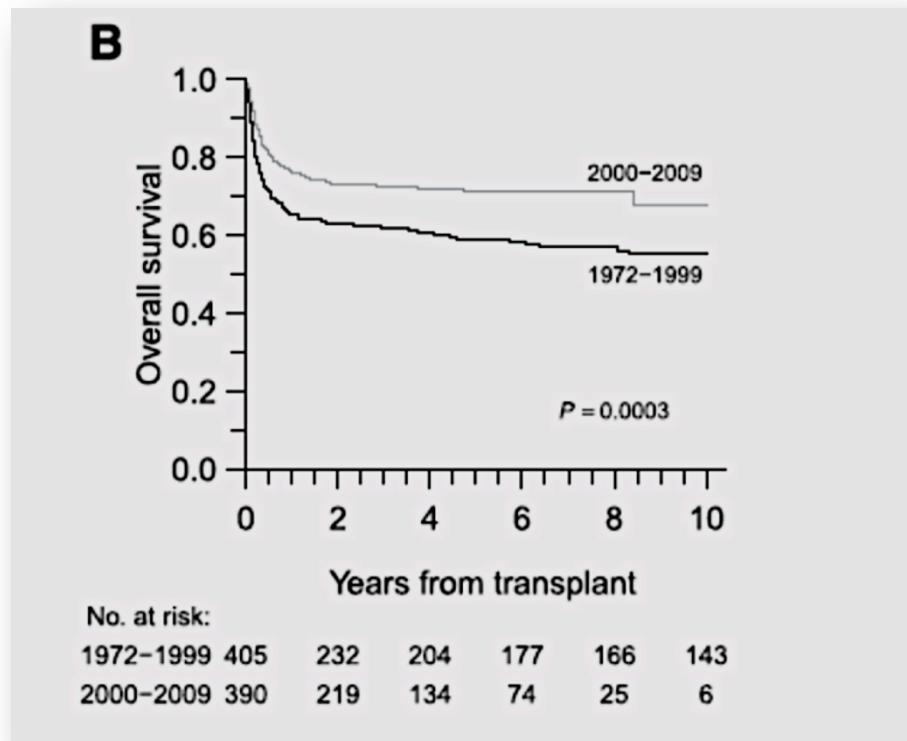
- Es el único tratamiento eficaz que puede restaurar la hematopoyesis.
  - ✓ No previene el desarrollo de tumores sólidos.
- Indicaciones:
  - ✓ Insuficiencia de MO:
    - Fallo medular empieza a progresar: alguna citopenia grave:
      - ✓ Hb < 8 g/dl.
      - ✓ Neutrofilos <  $0.5 \times 10^9/L$ .
      - ✓ Plaquetas <  $20.000 \times 10^9/L$ .
    - Antes de que empiece a transfundirse.
    - A la edad más precoz posible.
  - ✓ Evolución clonal: SMD ó LAM.
    - Peores supervivencias.



# ANEMIA DE FANCONI

## RESULTADOS

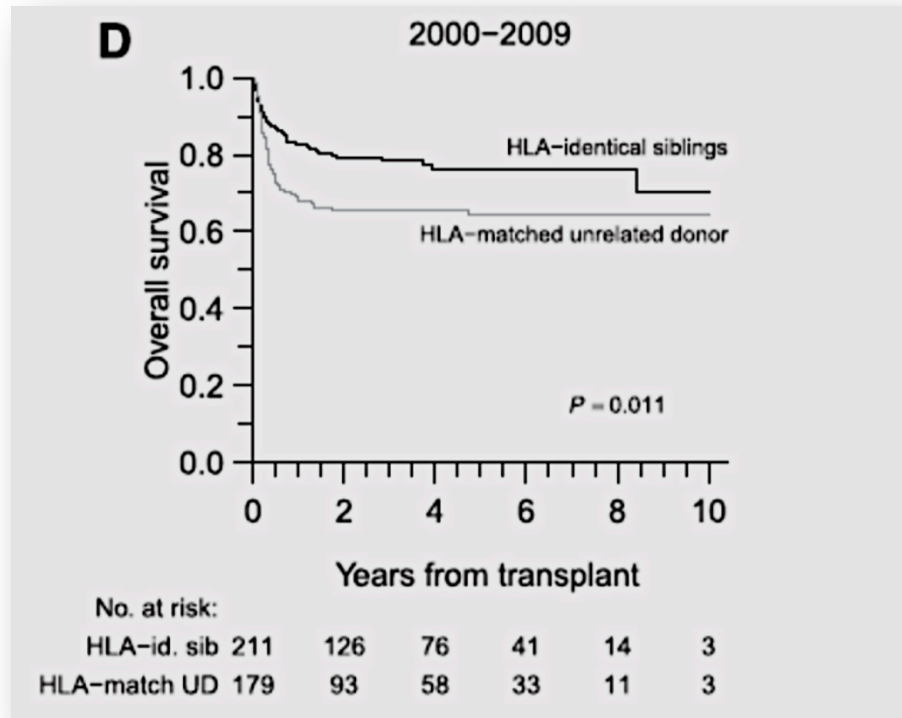
- Los mejores resultados se obtienen con donante hermano HLA idéntico.
  - ✓ Según datos de EBMT: 2000-2009: SG al año: 83%. SG a 5 años: 76%.



# ANEMIA DE FANCONI

## RESULTADOS

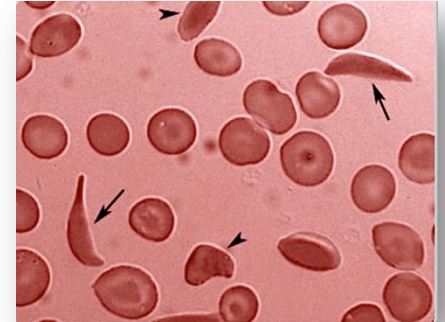
- Con Donantes no emparentados HLA idénticos se obtienen resultados algo inferiores.
  - ✓ Según datos de la EBMT: SG al año: 68%. SG a 5 años: 64%.



# ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

## INDICACIONES

- Es hoy en día la única opción curativa.
- Indicación → manifestaciones clínicas del paciente.
- Si disponibilidad de un hermano HLA idéntico:
  - ✓ TPH de MO precozmente.
- Valoración de TPH de donante alternativo (DnE, SCU):
  - ✓ Síndrome torácico agudo recurrente y grave.
  - ✓ Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes o priapismo recurrente a pesar de tratamiento de soporte.
  - ✓ Daño orgánico (neurológico, pulmonar, renal, oftalmológica...) en fases iniciales.
  - ✓ Aloinmunización en pacientes transfundidos.
  - ✓ Infarto cerebral o ACV.



## ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES RESULTADOS

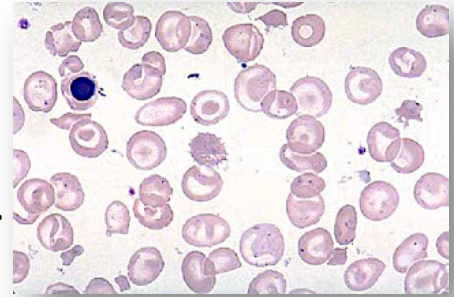
- TMO de hermano HLA idéntico con acondicionamientos mieloablativos.
  - ✓ SG: 93-97%.
  - ✓ SLE: 84-86%.

	n	Acondicionamiento	SG %	SLE %	Fallo injerto %	EICH agudo %	EICH crónico %	nº muertes/ causas
Vermyn, 1998	50	BU+CF +/- ILT o ATG	93	85	10	20	20	2 (EICH, muerte súbita)
Walters, 2000	59	BU+CF +/- ATG o alemtuzumab	94	84	10	15	12	3 (2 EICH, HIC)
Panepinto, 2007	67	BU+CF (94%) Otros 6%	97	85	13	10	22	3 (HIC, fallo multiorgánico, desconocida)
Bernaudin, 2007	87	BU+CF +/- ATG	93	86	7	20	13	6 (4 EICH, sepsis, HIC)

# $\beta$ -TALASEMIA MAYOR

## INDICACIONES

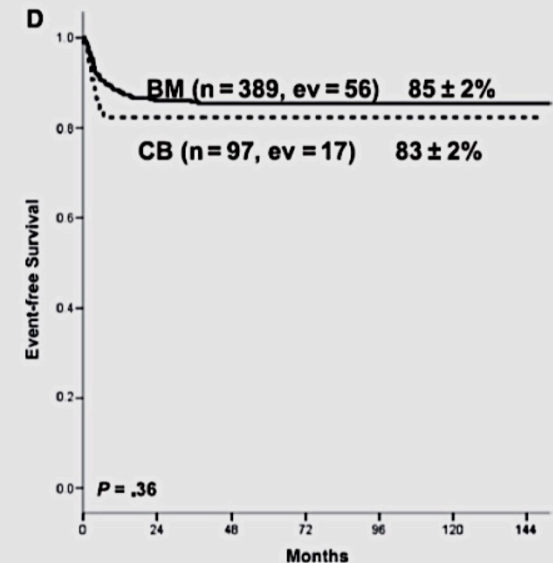
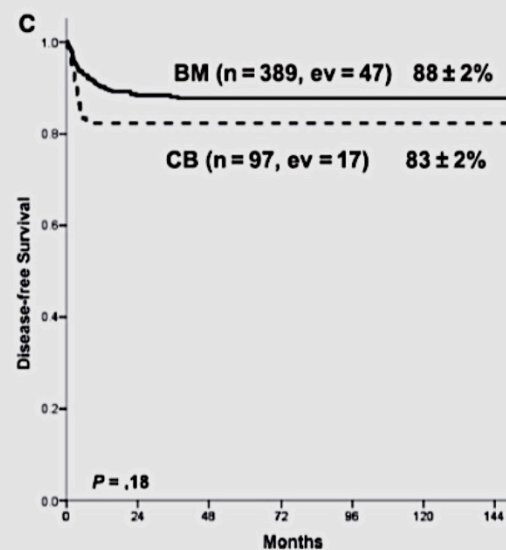
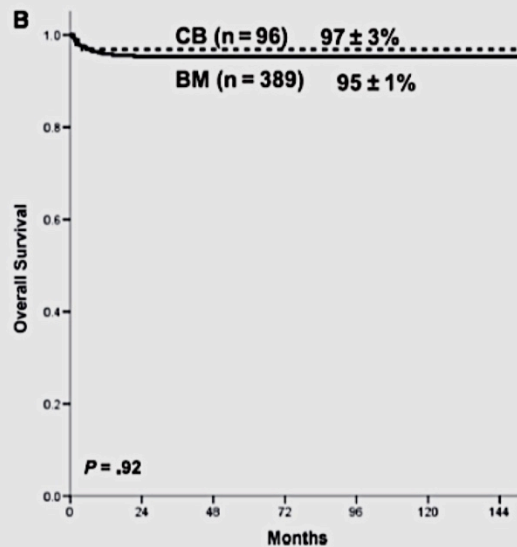
- Objetivos del TPH:
  - ✓ Eritropoyesis del donante → independencia transfusional.
  - ✓ Control de sobrecarga férrica → evitar daño orgánico.
  - ✓ Toxicidad a corto y largo plazo mínima
- Indicaciones:
  - ✓ Se debe considerar a edades tempranas, antes de la aparición de sobrecarga férrica y complicaciones asociadas.



# $\beta$ -TALASEMIA MAYOR

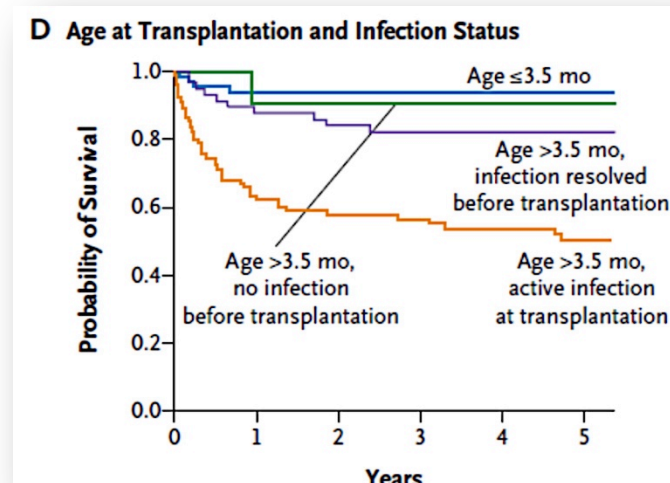
## RESULTADOS

- Estudio retrospectivo de comparando MO vs SCU en hermanos HLA idénticos.
  - ✓ TPH MO: SG: 95%. SLE: 88%.
  - ✓ TPH SCU: SG: 96% SLE: 81%.



# TPH EN LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

- El diagnóstico de la IDCG es una urgencia pediátrica.
- Los pacientes deben someterse a un alo-TPH lo antes posible.
- Objetivo: instaurar un nuevo sistema inmunopoyético.
- Donante ideal: Hermano HLA idéntico.
  - ✓ Donante no emparentado o donante familiar haploidéntico.
- Resultados: edad, estado infeccioso y tipo de trasplante.
  - ✓ Mejores resultados:
    - Edad < 3.5 meses.
    - Sin infecciones.







GRACIAS