

INDICACIÓN DE TPH AUTO Y ALO

Sara Ferrero Díaz
MIR 4 Hematología
C.H.U. A Coruña

Indicación de TPH auto y alo

1. **LMA.**
2. **Síndromes Mielodisplásicos.**
3. **Aplasia medular Adquirida.**
4. **LLA.**
5. **Linfomas indolentes.**
6. **Linfoma Hodgkin.**
7. **Linfomas agresivos.**
8. **LMC.**
9. **Mielofibrosis primaria y otros SMP.**
10. **Mieloma Múltiple.**
11. **Amiloidosis primaria.**

- *Indications for High-Dose Cytotoxic Therapy with Stem Cell Transplantation. Evidence-Based Reviews.* ASBMT.

- *Allogeneic and Autologous transplantation for haematological diseases, solid, tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009.* EBMT.

LMA

□ ALO TPH

- RC1 si no t(8;21), inv.(16), NPM1 mutado/FLT3 no duplicado.
- LPA t(15;17) con enfermedad molecular persistente o RC2 en LPA en remisión molecular.
- RC2 en LMA t(8;21), LMA inv(16) o pacientes con gran toxicidad en inducción.
- LA secundaria.
- Recaída incipiente o resistencia inicial.

LMA

□ Auto TPH

- RC1 sin citogenética desfavorable.
- RC1 sin citogenética desfavorable o posteriores RC.
- RC1 en LMA con $t(8;21)$ e $inv(16)$ con hiperleucocitosis.
- LPA en 2ª RC molecular.
- Recaída incipiente.
- Ninguna ventaja significativa sobre QT.

□ Áreas de investigación necesaria:

- Papel de la TPH en el tratamiento de pacientes con **marcadores moleculares específicos** (FLT3, NPM1, CEBPA, BAALC, MLL, ANR, etc) especialmente en pacientes con citogenética normal.
- La **ventaja de utilizar TPH** para el tratamiento de diferentes subgrupos citogenéticos.
- El impacto en los resultados de supervivencia de **acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativo** vs. al **acondicionamiento convencional** en ancianos (> 60 años) y adultos de edad intermedia (40-60 años).
- El impacto en la supervivencia de **Alo TPH DNE** vs. **quimioterapia** en adultos jóvenes (<40 años) con enfermedad de alto riesgo.

Síndromes Mielodisplásicos

□ Alo TPH

□ Riesgo bajo e intermedio si:

- <65 años con <30000 plaquetas.
- SMD progrese: nueva anomalía citogenética, citopenia clínicamente importante, evolución a IPSS de alto riesgo.
- Alo TPH AIR.

□ IPSS INT-2 o de alto riesgo.

- Alo TPH con AMA si <45 a y no comorbilidades. >45 a y comorbilidad AIR.

□ Auto TPH

- puede ser considerado en el contexto de un ensayo clínico, si no donante alogénico disponible y citogenética de buen pronóstico.

Síndromes Mielodisplásicos

- ❑ **Áreas de investigación necesaria:**
 - ❑ Beneficio de **donante alternativo** para los pacientes sin donantes HLA idénticos alogénico emparentado o no.
 - ❑ El **papel y el momento del Alo TPH** en combinación con regímenes hipometilantes e inmunomoduladores.
 - ❑ Ensayos randomizados que **comparen** diversos nuevos agentes.
 - ❑ Influencia de las modalidades de tratamiento en la **calidad de vida**.

Aplasia medular adquirida

- **Alo TPH hermano/a HLA idéntico**
 - Como tto 1º línea:
 - <30 a con AM grave o muy grave.
 - <18 a con AM menos grave con requerimientos transfusionales y/o infecciones graves o de repetición.
 - Como tto 2º línea:
 - >40 a sin respuesta en día +120 de 1º bloque de TIS (decisión individual).
 - Fuente: MO
- **Alo TPH DNE**
 - Fracaso terapéutico tras 1-2 bloques de TIS.
 - Fuente: MO

LLA

□ **Alto TPH DE o DNE**

- RC1 en paciente de alto riesgo. Se cuestiona su empleo si buen aclaramiento de la ERM post-inducción y post-consolidación.
- RC2 o posteriores.
- Recaída incipiente.
- Resistencia inicial. Ensayos clínicos.

□ **Auto: = QT**

LLA

- **Áreas de investigación necesaria:**
 - Seguimiento de la **enfermedad mínima residual** y el **control de la enfermedad** antes del TPH.
 - Comparación de los **donantes no emparentados vs. auto TPH**.
 - Definición de los **grupos de alto riesgo fuera de la LLA Ph +**, en RC1 con TPH vs. otros tratamientos.
 - Análisis del **efecto injerto contra leucemia** en acondicionamiento de intensidad reducida vs. al mieloablativo.
 - Datos de resultados para el **TPH en adultos > 50 años**.
 - Evaluación de los **inhibidores de la tirosin quinasa** en TPH para LLA Ph +.

Linfomas indolentes: LF, LLC, L.Linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, L.zona marginal

□ **Auto TPH**

- Transformación histológica a LNH agresivo sensible al rescate.
- RC2 o RP2 si mal pronóstico (respuesta <2 a, FLIPI de alto riesgo en la recaída).

□ **Allo TPH**

- RC2 o RP2 en pacientes jóvenes y mal pronóstico, en siguiente o siguientes recaídas, en recaída post auto-TPH.
- Aumentando su uso por los AIR.

Linfoma Folicular

□ **Auto TPH**

- Recaída temprana.
- Necesarios estudios en LF recurrente.
- Malos resultados en LF folicular refractario.

□ **Aló TPH**

- Múltiples recaídas, incluyendo AutoTPH.
- AIR en el 50%.
- DNE o hermano idéntico en estudio.

Linfoma folicular

□ Áreas de investigación necesaria

- La terapia basada en **Rituximab** seguida de Auto TPH vs. a la terapia con Rituximab sin TPH.
- Terapia de mantenimiento con **Rituximab post-auto TPH** vs. no mantenimiento con Rituximab.
- Alo TPH células T deplecionadas.
- **Comparación de donantes** emparentado vs. No emparentado u otros donantes alternativos para alo TPH.
- La eficacia y toxicidad de **regímenes de intensidad reducida** antes de auto y alo TPH.
- **Radioinmunoterapia** como parte del régimen preparatorio para auto TPH o alo TPH de intensidad reducida.
- El impacto de la **radioinmunoterapia** y **nuevos agentes** (bendamustina, rituximab, alemtuzumab, fludarabina, etc.) sobre la calidad de las células madre.
- Identificación de **marcadores moleculares pre-TPH** que son predictivos en la supervivencia a largo plazo en estos pacientes.
- La asociación del **score FLIPI** con pronóstico en el diagnóstico y en el TPH en estos pacientes.

Leucemia Linfática Crónica

- **Alo TPH** (AMA si <45 a y masa “bulky”/AIR resto).
 - ▣ Refractoriedad o respuesta de corta duración (<12m) tras inmunoterapia de alta eficacia.
 - ▣ Recaída (<24m) tras régimen basado en inmunoterapia.
 - ▣ LLC asociada a del(17p) que requiera tratamiento
 - ▣ Síndrome de Richter.
- **Auto TPH**
 - ▣ Pacientes bajo riesgo tras RC o MBRP a QT de 1º o 2º línea en contexto de ensayo clínico.

Linfoma Hodgkin

□ **Auto TPH**

- RC tras más de una línea de QT (incluidos RP con 1^o línea y primariamente refractarios a 1^o línea).
- Recaída sensible o RC2.
- Recaída resistente o enfermedad primariamente refractaria (estudio investigacional. Elevada MRT y corta SLE).

□ **Allo TPH TIR** (en investigación)

- LH primariamente refractario.
- 1^o recaída tras RC1 (<1 a) y con otros factores de mal pronóstico en la recaída.
- Múltiples recaídas o recaída post-auto TPH .

Linfomas agresivos: LDCGB, LCM, LB, LTP, LL

□ **Auto TPH**

- Remisión parcial y recaída sensible.
- En RC1: LL y LB de alto riesgo.
- RC1 en todos los LCM (ensayo pre-Rituximab. Pero tras RC1 peores resultados) y los LTP (posible efecto. Ensayo clínico).

□ **Alo TPH**

- LL y LB de alto riesgo en adultos jóvenes en RC1.
- LL y LB en posteriores RC.
- LCM (experimental) y LTP (Beneficio AloTPH AIR en pacientes con LTP en 2ª respuesta. Ensayo clínico fase II. No información como consolidación temprana).

LNH DCGB

□ **AutoTPH**

- Como parte de tto en pacientes con LDCGB en 1^ª recaída quimiosensible.
- 1^ª RC en pacientes con IPI alto/intermedio riesgo.
- Como terapia secuencial en altas dosis en pacientes no tratados con IPI alto/intermedio alto.
- No en pacientes con RP tras 3 ciclos QT.
- *Edad avanzada (>60 a) no es contraindicación para auto TPH. Aunque los resultados no son tan buenos como en los más jóvenes.*
- *AutoTPH en tandem o secuencial múltiple no recomendado.*
- *No Rituximab como tto de rutina post-auto TPH fuera de ensayo clínico.*
- *No hace recomendación en cuanto a más o menos ciclos de QT inducción antes del auto TPH.*

□ **AlotPH**

- *Equivalentes resultados en supervivencia que con auto TPH.*
- *AIR para pacientes que no tolerarán AMA. Sólo un estudio. Insuficiente.*

LNH DCGB

□ Áreas de investigación necesaria:

- Identificar **regímenes de inducción más efectivos** para optimizar la respuesta de la enfermedad y reducir la necesidad de auto TPH.
- Identificar y examinar la eficacia de **test predictivos** (PET scan) para clasificar pacientes que son de alto riesgo para fracaso temprano de tratamiento (aquellos primariamente refractarios a terapias iniciales y los que responden pero rápidamente recaen) y candidatos para auto TPH.
- Actualizar el **Índice Pronóstico Internacional** para incluir marcadores moleculares y/o perfiles de expresión génica para una mejor discriminación pronóstica de grupos que se beneficiarían de TPH.
- Determinar el **beneficio potencial del autoT PH en 1ª línea** para pacientes con infiltración del sistema nervioso central.
- Identificar **efectivos regímenes** para optimizar la respuesta de la enfermedad antes del auto TPH, optimizar una respuesta completa, mejorar la recuperación hematológica, y reducir la mortalidad asociada a TPH y la incidencia de neoplasias secundarias.
- Identificar **regímenes efectivos de mantenimiento** para optimizar el control de la enfermedad post-auto TPH. **alo TPH de intensidad reducida**
- Examinar la eficacia del Alo TPH AIR como rescate tras fallo de auto TPH.

Leucemia Mieloide Crónica

- **Alo TPH en 1º línea**
 - FC o FA incipiente sólo si petición expresa del paciente, EBMT score 0-2 y <40 a, tras reducción masa tumoral con imatinib.
 - FA o CB tras alcanzar una FC2.
- **Alo TPH en 2ª línea**
 - En momento mejor respuesta al ITC 2ºG si:
 - Score EBMT 0-2 y:
 - Evolución clonal.
 - Grupo de riesgo alto de Sokal al dx.
 - Ninguna respuesta citogenética a imatinib.
 - Pérdida de RCC y RHC a imatinib.
 - Score EBMT 0-5 y:
 - Mutaciones de BCR-ABL resistentes a ITC 2ºG.
 - FA o CB al dx.
 - Progresión a FA o CB durante imatinib

Leucemia Mieloide Crónica

- **Alo TPH en 3ª línea**
 - Momento de mejor respuesta al 2º ITG 2ªG y:
 - Score EBMT 0-2 y ausencia de respuesta molecular mayor.
 - Score EBMT 0-5 y cualquiera de:
 - Ausencia de RCC con es otro ITC2ªG.
 - Evolución clonal.
 - Mutaciones de BCR-ABL resistentes a ITC 2ªG.
 - Progresión a FA o CB durante el tratamiento con ITC2ªG.
 - Fracaso a Imatinib y 2 ITC 2ªG si score EBMT 0-5.

- **Alo TPH TIR**
 - LMC FC 50-70 a sin respuesta a imatinib.
 - LMC FC <50 a sin respuesta a imatinib que no pueden recibir acondicionamiento mieloablatoivo.
 - LMC FC cualquier edad seguido de tto profiláctico con ITC.

- **Auto TPH:** no recomendado

Mielofibrosis primaria y otros SMPC

□ Mielofibrosis primaria:

□ Alo TPH

- <65 a y estado funcional adecuado de los grupos de alto riesgo e intermedio-2.
- El resto, sólo si aparecen factores de mal pronóstico.

□ Auto TPH: no recomendado.

□ Otros SMPC:

□ Alo TPH

- Jóvenes con MF post-policitemia y post-trombocitemia con factores px desfavorables
- Neoplasias miloides asociadas al reord. Gen FGFR1.

Mieloma Múltiple

- **Auto TPH**
 - 1ª respuesta <70 a.
 - Recaída sensible.
- **Doble auto-TPH**
 - Pacientes que no alcanzan una MBRP tras primer auto.
 - Aumenta tasa RC y prolonga SG.
- **Alo TPH con AMA**
 - Pacientes muy jóvenes y con citogenética de mal pronóstico.
- **Alo TPH con AIR**
 - No obtención de RC tras autoTPH.
 - Recaída quimiosensible.
- **TPH en tandem auto/alo-TIR**
 - Investigándose.

Amiloidosis primaria

□ **Auto TPH**

- Precoz en pacientes de bajo riesgo: <65 a, afectación 1-2 órganos, no cardiopatía complicada (IC o arritmias severas), no comorbilidad importante.
- Si pacientes de alto riesgo, revalorar si mejora su pronóstico tras otro tratamiento.
- Si cardiopatía sintomática y sin afectación clínica de otros órganos, trasplante cardiaco previo al TPH.

□ **AlotPH AIR:** escasa experiencia.



Gracias

Leucemia Mieloblástica Aguda del niño

□ AíoTPH

- ▣ en 1^º o 2^º RC si donante emparentado.
- ▣ En 2^ºRC pueden considerarse donantes alternativos si no hay donante emparentado.
- ▣ LPA en 2^ºRC.

□ AutoTPH

- ▣ LPA en 2^ºRC si no adecuado donante emparentado HLA idéntico, o no emparentado. No evidencia de beneficio de TPH para LPA en 1^ºRC.

Leucemia Aguda Linfoblástica del niño

□ **AlóTPH DE**

- RC1 en LLA de muy alto riesgo.
 - T(9;22) o reordenamiento BCR/ABL.
 - Edad <1 a con t(4;11) o reordenamiento MLL.
 - No RC tras inducción.
 - Lenta respuesta en la inducción o pobre respuesta a corticoides asociada a:
 - Leucocitos >100000/ng y/o
 - Edad <1 a ó >10 a y/o
 - Inmunofenotipo T
- RC2 tras recidiva medular o extramedular precoz. En recaídas extramedulares aisladas o muy tardías puede considerarse QT o autoTPH, en ausencia de donante familiar idéntico.
- RC3 o estadios más avanzados.

□ **AlóTPH DNE**

- = que AlóTPH DE, cuando no se dispone de donante familiar idéntico.

□ **AutoTPH**

- RC2 tras recidiva extramedular si no se dispone de donante hermano HLA idéntico.
- RC2 tras recidiva medular muy tardía (<36m fin de tto).

Hemopatías congénitas

- **Anemia de células falciformes o drepanocitosis**
 - <16 años si disponen de hermano HLA idéntico y además 1 o más de los siguientes criterios:
 - Infarto cerebral o ACV de más de 24h de duración.
 - Síndrome torácico agudo recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión.
 - Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes o priapismo recurrente.
 - Aloinmunización de hematíes (≥ 2 Ac) durante el tto transfusional crónico.
 - Disfunción neuropsicológica con RMN craneal normal.
 - Enfermedad pulmonar falciforme en estadios I-II.
 - Nefropatía falciforme (FG 30-50% del valor N).
 - Retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual.
 - Osteonecrosis de múltiples articulaciones.
- **Talasemia Maior**
 - TMO único tto curativo.
 - TMO de hermano HLA idéntico si disponen de él.
 - TSCU de hermano HLA idéntico o de donantes alternativos. Experiencia escasa pero opción válida