

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA Y LEUCEMIA

F. CUELLAR, J. LOZANO

En las Escuelas de Medicina se enseñaba, a finales de los años cuarenta, que la leucemia aguda (L.A.) no tenía tratamiento. Uno de los criterios para su diagnóstico era que el paciente debía fallecer en los seis meses siguientes, y el que sobrepasaba ese tiempo, posiblemente, no tenía L.A. (1).

De ese entonces a la fecha, el desarrollo de esquemas quimioterapéuticos para el tratamiento de esa oncohemopatía ha permitido obtener sobrevividas libres de enfermedad (S.L.E.) por más de cinco años en 50 al 70% de los niños con leucemia aguda linfoblástica (L.A.L.) (2). En el adulto, al contrario de lo que sucede en el niño, sólo 15% de los que tienen este tipo de leucemia sobreviven entre dos y cinco años, siendo muy poca su esperanza de curación.

Los resultados de la quimioterapia en el tratamiento del heterogéneo grupo de la leucemia aguda no linfoblástica (L.A.N.L.), no han sido tan alentadores como en la L.A.L. A pesar de que más del 70% de los pacientes pueden alcanzar la remisión completa con los tratamientos actuales, sólo 20 a 30% podrá sobrevivir 2 y más años (3-8). No obstante pues, los progresos terapéuticos alcanzados en el tratamiento de la L.A., la mortalidad continúa siendo alta: 70% de los pacientes con L.A. y esencialmente todos los pacientes con leucemia mieloide crónica (L.M.C.) mueren porque su enfermedad es, o llega a ser, refractaria a las dosis subletales de los agentes citotóxicos empleados actualmente en su tratamiento.

Por estudios efectuados en animales se ha demostrado que muchos tumores son sensibles a la quimiorradioterapia de una manera tal, que un modesto aumento en las dosis puede

ser sustancialmente letal para el tumor (9). En el humano, la mielo toxicidad es el factor limitante para el uso de las dosis supraletales de dichos agentes quimiorradioterapéuticos.

El trasplante de médula ósea (T.M.O.) ha sido explorado, en las últimas décadas, como la mayor posibilidad no solo para el rescate de los pacientes sometidos a esas altas dosis, sino también para consolidar definitivamente la remisión alcanzada con los protocolos clásicos sometidos a esas altas dosis, sino también para consolidar definitivamente la remisión alcanzada con los protocolos clásicos de tratamiento de las diferentes neoplasias. Las L.A. fueron las primeras enfermedades malignas tratadas con T.M.O. utilizando como donantes a gemelos idénticos (T.M.O. singénico), haciendo posible el tratamiento de un pequeño grupo de pacientes con L.A. terminal, que de otra forma hubieran fallecido (10). Pero como sólo uno en trescientos pacientes leucémicos tiene un gemelo idéntico, la mayoría de los T.M.O. se ha efectuado utilizando familiares HLA-relacionados como donantes (T.M.O. alogénico). En los últimos años, y dado que una de las principales limitaciones de T.M.O. alogénico es su disponibilidad a sólo 25 a 35% de receptores potenciales, se ha desarrollado el uso de altas dosis de quimioterapia y radioterapia seguido de T.M.O. autólogo con resultados alentadores (11-14).

Hasta hace más o menos 10 a 15 años el T.M.O. se realizaba como un esfuerzo desesperado para el rescate de pacientes leucémicos terminales, obteniéndose sobrevividas a 10 años y más en 10 a 15% de esos pacientes (15). En ese entonces, la recurrencia de la leucemia y las malas condiciones clínicas de los pacientes (infecciones, enfermedad injerto contra huésped) eran los responsables de la alta mortalidad relacionada con el T.M.O. (16). Con el desarrollo de mejores medidas de soporte, la aparición de nuevos agentes inmunomoduladores y las nuevas técnicas antilinfocitos T para la prevención y manejo de la enfermedad injerto

Dr. Francisco Cuéllar A.: Jefe Sección Hematología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia.
Dr. Jorge Lozano B.: Profesor Hematología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia.

Solicitud de separatas al Dr. Cuéllar.

contra huésped, las condiciones del T.M.O. en leucemia han cambiado radicalmente. Desde finales de los años 70, vienen apareciendo en la literatura médica los resultados de S.L.E. a largo plazo del T.M.O. efectuado en pacientes en remisión completa (17, 18) y en mejores condiciones clínicas generales. La Tabla 1 resalta esos resultados en los diferentes estadios de las L.A. y la L.M.C. (19).

Tabla 1. *Sobrevida libre de enfermedad en relación con la remisión al tiempo del T.M.O. >3 años.*

L.A.N.L.	L.A.L.	L.M.C.
1a. R.C. 45 - 70%	1a. R.C. 50 - 65%	F. Crón 55 - 75%
2a. R.C. 15 - 25%	2a. R.C. 30 - 45%	F. Acel 30 - 40%
Recaída 15 - 35%	Recaída 15-25%	F. blástica 5-15%

El análisis de estos datos sugiere que la mejor indicación del T.M.O. en la L.A.N.L. parecería ser la primera remisión completa de la enfermedad (S.L.E. 45-70%) si se compara con los resultados obtenidos en fases más avanzadas o terminales de la misma (20-22). Frente a estos resultados en favor del T.M.O. algunos autores afirman que la quimioterapia, puede ofrecer similares garantías en la consolidación de la remisión completa (20, 23). En este espacio de controversia, creemos que si se confirman más ampliamente los resultados recientemente reportados por Fearon et al (24), en el sentido de que la hematopoyesis en los pacientes con L.A.N.L. en remisión es policlonal (maduración de la célula madre normal y de la clona leucémica), el T.M.O. sería muy importante en la consolidación de dicha remisión. Este hecho parece corroborarse aún más, si se compara la tasa de recurrencia de leucemia en los pacientes consolidados con T.M.O. (menor) que en los consolidados con quimioterapia, aunque es claro que el T.M.O. puede cursar con otras complicaciones fatales (25).

El papel del T.M.O. en el tratamiento de la L.A.L. está menos definido ya que la gran

mayoría de los pacientes ha sido transplantada en segundas remisiones. Sin embargo, ya están apareciendo publicaciones que sugieren que el T.M.O. debe efectuarse en la primera remisión de las variedades del mal pronóstico o "riesgo alto": más de 16 años de edad, más de 100.000 leucocitos por mm³, compromiso del S.N.C., fenotipo B, subtipo L₃ de la F.A.B. y aquellos con cariotipos t (4: 11), (8: 14) y (9: 22); y en las segundas remisiones de las variedades de riesgo normal que hacen su primera recaída en los primeros 18 meses después de haber alcanzado la remisión completa (2, 26, 27). En todos los otros casos de L.A.L. la quimioterapia ha tenido sus mejores éxitos, logrando remisiones prolongadas e incluso curaciones, como se mencionó inicialmente (Tabla 2).

Tabla 2. *T.M.O. vs. quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda.*

	Sobrevida >3 años, %	
	T.M.O.	Quimioterapia
L.A.L.		
- Primera remisión	50 - 65	20 - 70 ^(x)
- Segunda remisión	30 - 45	<10
- Recaída	15 - 25	0
L.A.N.L.		
- Primera remisión	45-70	10 - 50
- Segunda remisión	15 - 25	<10
- Recaída	15 - 35	0

(x) Los mejores resultados son niños sin leucocitosis.

Finalmente, los resultados del T.M.O. en la L.M.C. favorecen netamente al procedimiento en la etapa temprana de la fase crónica del padecimiento, en donde se ha alcanzado S.L.E. en el 55 a 75% de los casos con ausencia persistente del cromosoma Phyladelphia, lo cual, tal vez, esté indicando la curación de estos pacientes (28-30).

Es de anotar que, aunque la mayoría de los centros de trasplante ofrece el procedimiento a pacientes menores de 50 años, los mejores resultados se han obtenido en aquellos menores de 30 años con leucemias agudas o crónicas (22, 31, 32).

Los conceptos delineados en la presente revisión, indican que las limitantes más importantes del T.M.O. alogénico son la disponibilidad de un HLA-relacionado en la familia y la edad de los pacientes susceptibles de beneficiarse del procedimiento.

Los riesgos de desarrollar la enfermedad injerto contra huésped aumentan con la edad ó si el donante no posee los loci-HLA completamente compatibles con el receptor. Estos factores limitan, pues, los beneficios del trasplante alogénico a menos de 15% de la población leucémica (33).

El T.M.O. autólogo, en este orden de ideas, aparece en la última década como una posibilidad de consolidar remisiones completas en pacientes menores de 60 años que no tienen un HLA relacionado y que padecen no solo leucemias agudas, sino también linfomas y otros tumores sólidos (neuroblastoma, tumor de Wilms, etc.). El procedimiento consiste en transfundir al paciente, después de la mieloablación con quimioterapia, su propia médula ósea tomada y criopreservada durante la remisión completa. Esta técnica tiene dos consecuencias importantes de considerar. 1) como supersoporte hematológico acorta el período de aplasia post-trasplante, reduciendo los costos en términos de toxicidad, y 2) en la L.A. permite la consolidación de las remisiones con médula ósea "purgada" de células tumorales con una variedad de procedimientos *in vitro* (químicos, físicos e inmunológicos) (12, 35-37) e *in vivo* con varias consecuencias de mieloablación (38). La literatura sobre el T.M.O. autólogo es sorpresivamente grande pero la gran mayoría de los estudios reportan solo un pequeño número de pacientes, con seguimientos cortos (34) que dificultan realmente cualquier aseveración de peso sobre la materia, pero como lo vislumbran muchos investigadores, la perspectiva para el futuro es promisoría (12, 37).

Antes de imponerse el T.M.O. autólogo como un procedimiento rutinario en el tratamiento de las L.A. es necesario que se resuelva la controversia sobre la importancia del efecto antineoplásico de la enfermedad injerto contra huésped (39-41), y el problema de la contaminación de la médula ósea con

tumor residual. En un futuro próximo conoceremos las respuestas a estas inquietudes, gracias a los estudios multicéntricos que se efectúan actualmente.

Para terminar quisiéramos referirnos a la factibilidad del procedimiento de T.M.O. en nuestro medio. En la Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente de Paúl existe un Grupo de Trasplantes de Médula Osea conformado por inmunólogos, Hematólogos, Internistas, Pediatras, Virólogos, Parasitólogos, Geneticistas, Siquiatras, Nutricionistas, Bacteriólogas y Enfermeras que juntos posibilitan el desarrollo de los T.M.O. como ya se ha podido hacer en el campo del trasplante renal, hepático, cardíaco y de páncreas. Para el establecimiento del procedimiento se tiene como base los resultados alentadores de la quimioterapia en el tratamiento de las L.A. tanto en niños como en adultos (8), que garantizan las remisiones de los pacientes y su buen estado clínico indispensables para el éxito del procedimiento. Lo que resta por definir, para su implementación definitiva, es la financiación del procedimiento. Las diferentes entidades de salud deben considerar los costos a largo plazo de la quimioterapia y sus complicaciones, contra el costo a corto plazo del T.M.O. en el esfuerzo por la consolidación definitiva de las remisiones en las leucemias.

ABSTRACT

Bone Marrow Transplantation [BMT] has been established as treatment for patients with acute leukemia in remission. However, ideal age, type and stage of leukemia, and appropriate prognostic indicators for BMT remain controversial for acute lymphoblastic leukemia; however, the presence of high-risk features at the time of diagnosis are important determinants of the outcome of BMT. On the other hand, acute nonlymphocytic leukemia in its first remission and the chronic phase of chronic myelogenous leukemia are the best indications for BMT. Allogenic BMT carries the risk of the so called graft versus host disease; this complication might have an anti-leukemic effect. Syngeneic or autologous BMT can lose this antineoplastic effect, and

then is likely to be unsuccessful. The feasibility of BMT in Colombia is discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GUNZ FW. The dread leukemias and the lymphomas: their nature and their prospects. En: WINTROBE MM, ed. *Blood Pure and Eloquent*. McGraw-Hill Book Company, 1980:511-546.
- 2.- HENDERSON ES. Acute lymphocytic leukemia. En: WILLIAMS WJ, BEUTLER E, ERSLEV AJ, LICHTMAN MA, eds. *Hematology 3rd Edition*. 1983:970-980.
- 3.- FOON KA, GALE RP. Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia. *Am J Med* 1982; 72: 963-979.
- 4.- SCAGIONE DE MPC. Quince años en el tratamiento de la leucemia mieloblastica aguda (LMC) en el grupo argentino de tratamiento de la leucemia aguda (GATLA). *Sangre* 1986; 31:380-382.
- 5.- WEINSTEIN HJ, MAYER RJ, ROSENTHAL DS, et al. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults: VAPA update. *Blood* 1983; 62: 315.
- 6.- REES JKH, GRAY RG, SWIRSKY D, et al. Principal results of the medical research council's 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 1986; ii: 1236-1241.
- 7.- CAMACHO A, BERNAL G, GAITAN J, et al. Acute Leukemia. Chemotherapy evaluation. *Acta Med Col* 1986; 11 (supl):145.
- 8.- CUELLAR F, LOZANO J, SARMIENTO J, et al. Treatment of acute non-lymphoblastic leukemia. *Acta Med Col* 1986; 11 (supl):146.
- 9.- FREI EIII, CANELLOS GP, DOSE. A critical factor in chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:585-594.
- 10.- FEFER A, EINSTEIN AB, THOMAS ED, et al. Bone marrow transplantation for hematologic neoplasia in 16 patients with identical twins. *N Engl J Med* 1974; 290: 1389-1393.
- 11.- DICKE KA, SPITZER G. Clinical studies in autografting in acute lymphocytic leukemia. *Clin Haematol* 1986; 85-104.
- 12.- GORIN NC. Autogreffe de moelle osseuse. Situation presente et perspectives. *Nouv Rev Fr Hematol* 1983; 25:391-399.
- 13.- O'REILLY RJ. New promise for autologous marrow transplants in leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 186-188.
- 14.- LINCH DC, GOLSTONE AH. Autologous bone marrow transplantation. Annotation. *Br J Haematol* 1984; 58: 1-7.
- 15.- THOMAS ED, CLIFT RA, STOB R. Indications for marrow transplantation. *Ann Rev Med* 1984; 35:1-9.
- 16.- SANDERS JE, THOMAS ED. Bone marrow transplantation for acute leukemia. *Clin Haematol* 1978; 7: 295.
- 17.- THOMAS ED. Marrow transplantation for acute leukemia. *Cancer* 1978;42:895-900.
- 18.- THOMAS ED, SANDERS JE, FLOURNOY N, et al. Marrow Transplantation for patients for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Blood* 1979; 54: 468-476.
- 19.- BLUME KG. A review of bone marrow transplantation. *Inter J Cell Clon* 1986; 4:3-10 suppl 1.
- 20.- APPELBAUM FR, DAHLBERG S, THOMAS ED, et al. Bone marrow transplantation chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. *Ann Inter Med* 1984; 101:581-588.
- 21.- CHAMPLIN R. Bone marrow transplantation for acute leukemia: a preliminary report from the international bone marrow transplant registry. *Transplant registry. Trans Proc* 1987; 19:2626-2682.
- 22.- RINGDEN O, ZWAAN F, HERMANS J, et al. European Experience of bone marrow transplantation for leukemia. *Trans Proc* 1987; 19:2600-2604.
- 23.- CHAMPLIN RE, HO WG, GALE RP, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. *Ann Inter Med* 1985; 102:285-291.
- 24.- FEARON ER, BURKE PJ, SCHIFFER CA, et al. Differentiation of leukemia cells to polymorphonuclear leucocytes in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315-24.
- 25.- CHAMPLIN R, GOLDE DW. The leukemias. En: BRAUNWARD E, INSS ELBACHER KJ, PETERSDORF RG, et al. Eds *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill book Company, 1987; 1541-1550.
- 26.- BOTTURINI A, RIVERA KG, BORTIN MM, et al. Wich treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission? *Lancet* 1987; i: 429-432.
- 27.- JOHNSON FL, SANDERS J, THOMAS ED. Long-Term follow-up after bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1987; i: 380-381.
- 28.- BORTIN MM. Results of bone marrow transplantation in Chronic myeloid leukemia. *Curr Probl Cancer* 1986; 10:19-22.
- 29.- GOLDMAN JM, APPERLEY JF, JONES L, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 202-207.
- 30.- THOMAS ED, CLIFT RA, FEFER A, et al. Marrow transplantation for the treatment of Chronic myelogenous leukemia. *Ann Inter Med* 1986; 104: 155-163.
- 31.- DINSMORE R, KIRKPATRICK D, FLOMENBERG N, et al. Allogenic Bone Marrow transplantation for patients with Acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1984;63:649-656.
- 32.- SANDERS JE, THOMAS ED, BUCKNER CD, et al. Marrow transplantation for Children in first Remission of acute non lymphoblastic leukemia: An update. *Blood* 1985;66:460-462.
- 33.- DICKE KA SPIZZER G. Clinical studies of autografting in acute lymphocytic leukemia. *Clin Haematol* 1986; 15:85-104.
- 34.- International Cooperative Study Group. Bone marrow autotransplantation in man. *Lancet* 1986; ii: 960-962.
- 35.- GORIN NC. Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia. *JNCI* 1986; 76:1281-1287.
- 36.- YEAGER AM, KAIZER H, SANTOS GW, et al. Autologous bone marrow transplantation with acute nonlymphocytic leukemia using ex vivo marrow treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *N Engl J Med* 1986; 315:141-147.
- 37.- O' REILLY RJ. New promise for autologous marrow transplants in leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 186-188.
- 38.- MARANINCHI D. Comunicación personal.
- 39.- GALE RP, CHAMPLIN RE. How does bone marrow transplantation cure leukaemia? *Lancet* 1984; ii: 28-29.
- 40.- GALE RP, REISNER Y. Graft rejection and graft-versushost disease: Mirror images. *Lancet* 1986; i: 1468-1470.
- 41.- POLLARD CM, POWLES RI, MILLAR JL, et al. Leukemia relapse following Compath I treated bone marrow transplantation for leukaemia. *Lancet* 1986; ii: 1343-1344.