

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Facultat de Medicina i Odontologia**

Departament de Medicina



**Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical de Donante  
No Emparentado en Adultos con Enfermedades  
Hematológicas Malignas**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Jaime Sanz Caballer**

Dirigida por:

**Prof. Miguel A. Sanz Alonso**

**Dr. Guillermo F. Sanz Santillana**

Valencia 2012



**MIGUEL A. SANZ ALONSO**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario La Fe

**GUILLERMO SANZ SANTILLANA**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia y Jefe de Sección de Hematología Clínica Hemoterapia del Hospital Universitario La Fe

**INFORMAN:**

Que la tesis doctoral titulada: “Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical de Donante No Emparentado en Adultos con Enfermedades Hematológicas Malignas”, ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Jaime Sanz Caballer**, Licenciado en Medicina y Cirugía, y reúne, a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor por la Universidad de Valencia**.

En Valencia, a siete de noviembre de 2012

Prof. Miguel A. Sanz Alonso

Dr. Guillermo Sanz Santillana



## **AGRADECIMIENTOS**

A los directores de esta Tesis Doctoral, Prof. Miguel A. Sanz y Dr. Guillermo Sanz, por sus enseñanzas, su ayuda permanente y sus consejos en la concepción y elaboración de este proyecto de investigación.

A todos los médicos, personal de enfermería y resto de personal sanitario del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe, por su extraordinaria contribución al cuidado de los pacientes incluidos en este estudio. Una mención especial al Dr. Ignacio Lorenzo, por su valiosísima ayuda en la resolución de problemas relacionados con el análisis estadístico, que ha sido crucial para culminar este proyecto.

Al personal auxiliar de investigación ('data managers') del Grupo de Investigación en Hematología del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe por su ayuda en la recogida y almacenamiento sistemático de los datos usados en la elaboración de esta tesis.



## TABLA DE CONTENIDOS

<b><u>SECCIÓN</u></b>	<b><u>PÁGINA</u></b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Fuentes y donantes alternativos de progenitores hematopoyéticos .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Tipos de TPH alogénico.....</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Indicaciones de TPH alogénico .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Breve introducción al trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU).....</b>	<b>15</b>
<b>1.5. Potenciales ventajas y desventajas del TSCU .....</b>	<b>17</b>
<b>1.6. Experiencia clínica con TSCU en adultos.....</b>	<b>20</b>
1.6.1. Primeros estudios .....	20
1.6.2. Comparación con médula ósea o sangre periférica de DNE adulto .....	20
1.6.3. Novedades y estrategias recientes en TSCU.....	22
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>29</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1. Pacientes .....</b>	<b>39</b>
<b>4.2. Criterios de elegibilidad.....</b>	<b>39</b>
<b>4.3. Selección de la unidad de SCU.....</b>	<b>39</b>
<b>4.4. Tipificación HLA de los pacientes y los donantes.....</b>	<b>40</b>
<b>4.5. Estudios de quimerismo.....</b>	<b>40</b>
<b>4.6. Descripción del proceso de indicación de la modalidad de TPH, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento para cada paciente .....</b>	<b>41</b>
<b>4.7. Regímenes de acondicionamiento .....</b>	<b>43</b>
<b>4.8. Manejo clínico de la EICH .....</b>	<b>44</b>
<b>4.9. Cuidados de soporte.....</b>	<b>45</b>
<b>4.10. Definiciones.....</b>	<b>48</b>
4.10.1. Injerto mieloide .....	48
4.10.2. Injerto plaquetar .....	48

4.10.3.	Fallo de injerto .....	48
4.10.4.	Enfermedad injerto-contra-huésped aguda y crónica .....	49
4.10.5.	Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante .....	51
4.10.6.	Recolección, almacenamiento y gestión de los datos.....	51
<b>4.11.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>5.1.</b>	<b>Serie global .....</b>	<b>57</b>
5.1.1.	Características de los pacientes.....	57
5.1.2.	Características de las unidades de SCU y del procedimiento del trasplante.....	59
5.1.3.	Injerto mieloide .....	62
5.1.4.	Injerto plaquetar .....	66
5.1.5.	EICH .....	69
5.1.6.	Mortalidad sin recaída .....	77
5.1.7.	Causas de muerte .....	79
5.1.8.	Recaídas.....	80
5.1.9.	Supervivencia libre de enfermedad .....	83
5.1.10.	Supervivencia global.....	86
<b>5.2.</b>	<b>Leucemia mieloide aguda.....</b>	<b>88</b>
5.2.1.	Características de los pacientes.....	88
5.2.2.	Características de las unidades de SCU y del trasplante .....	89
5.2.3.	Injerto mieloide .....	92
5.2.4.	Injerto plaquetar .....	94
5.2.5.	EICH .....	97
5.2.6.	Mortalidad sin recaída .....	102
5.2.7.	Causas de muerte .....	104
5.2.8.	Recaídas.....	105
5.2.9.	Supervivencia libre de enfermedad .....	107
<b>5.3.</b>	<b>Leucemia linfoide aguda.....</b>	<b>111</b>
5.3.1.	Características de los pacientes.....	111
5.3.2.	Características de las unidades de SCU y del trasplante .....	112



5.3.3. Injerto mieloide .....	115
5.3.4. Injerto plaquetar .....	118
5.3.5. EICH .....	119
5.3.6. Mortalidad sin recaída .....	125
5.3.7. Causas de muerte .....	125
5.3.8. Recaídas.....	127
5.3.9. Supervivencia libre de enfermedad .....	129
<b>5.4. Leucemia mieloide crónica.....</b>	<b>131</b>
<b>5.5. Síndromes mielodisplásicos .....</b>	<b>139</b>
<b>5.6. Linfomas y otros síndromes linfoproliferativos.....</b>	<b>140</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>141</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>157</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>161</b>



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

**ADN** = ácido desoxiribonucleico

**AIR** = acondicionamiento de intensidad reducida

**AREB** = anemia refractaria con exceso de blastos

**ATG** = globulina antitimocítica

**BU** = Busulfán

**CFU-GM** = unidades formadoras de colonias granulomonocíticas

**CSA** = ciclosporina A

**CY** = ciclofosfamida

**CIBMTR** = Center for International Blood and Marrow Transplant Research

**CMV** = citomegalovirus

**CNT** = celularidad nucleada total

**DNE** = donante no emparentado

**EBV** = virus de Epstein-Barr

**EICH** = enfermedad injerto contra huésped

**EBMT** = European Group for Blood and Marrow Transplantation

**FISH** = fluorescence in situ hybridization

**FLU** = fludarabina

**GETH** = grupo español de trasplante de progenitores hematopoyético

**HEPA** = high-efficiency particulate air

**HLA** = human leukocyte antigen

**ICT** = irradiación corporal total

**KIR** = killer Ig-like receptor

**LDCGB** = linfoma difuso de células grandes B

**LLA** = leucemia linfoblástica aguda

**LLC** = leucemia linfocítica crónica

**LMA** = leucemia mieloide aguda

**LMC** = leucemia mieloide crónica

**LMC** = leucemia mieloide crónica

**LNH** = linfoma no Hodgkin

**MFM** = micofenolato mofetil

**MRT** = mortalidad relacionada con el trasplante

**MSR** = mortalidad sin recaída

**NYBC** = New York Blood Center

**PCR** = polymerase chain reaction

**PH** = progenitores hematopoyéticos

**RAN** = recuento absoluto de neutrófilos  
**RC1** = primera remisión completa  
**REDMO** = Registro Español de Donantes de Médula Ósea  
**RR** = riesgo de recaída  
**SCU** = sangre de cordón umbilical  
**SLE** = supervivencia libre de enfermedad  
**SLPT-VEB** = síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein Barr  
**SG** = supervivencia global  
**SMD** = síndrome mielodisplásico  
**SMPC** = síndrome mieloproliferativo crónico  
**SSP** = sequence-specific primer  
**SSO** = sequence-specific oligonucleotide  
**STR** = short tandem repeat  
**TMO** = trasplante de médula ósea  
**TPH** = trasplante de progenitores hematopoyéticos  
**TSCU** = trasplante de sangre de cordón umbilical  
**TT** = tiotepa  
**VEB** = virus de Epstein Barr  
**VNTR** = variable number of tandem repeats

# **1. INTRODUCCIÓN**



### 1.1. Fuentes y donantes alternativos de progenitores hematopoyéticos

Durante las tres últimas décadas se han producido unos progresos notables en diversas áreas del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) que han permitido extender las indicaciones de este procedimiento a un número de pacientes cada vez mayor en situaciones clínicas que, en otras épocas, no se consideraban subsidiarios de este tratamiento radical. Uno de los avances más importantes ha sido el uso de donantes y fuentes de progenitores hematopoyéticos alternativos a la médula ósea de un hermano HLA-idéntico, tales como la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical (SCU) de un donante no emparentado (DNE) o los progenitores hematopoyéticos (PH) de un donante familiar haploidéntico. El TPH alogénico (alo-TPH) de un hermano HLA-idéntico, tanto de médula ósea como de sangre periférica, es considerado la mejor opción cuando hay una indicación de trasplante. Sin embargo, la disponibilidad de un donante de estas características óptimas se produce en una proporción relativamente baja de los pacientes potenciales receptores de un TPH, estimándose ésta en alrededor del 30%. Esta importante limitación para realizar un TPH en las condiciones ideales es la que ha estimulado la investigación de fuentes alternativas que permitan la realización de un TPH cuando no se dispone de un hermano HLA-idéntico como donante. Por ello, en los últimos años se ha producido un extraordinario desarrollo de la donación de médula ósea y sangre periférica de donantes altruistas entre la población general y de donaciones de SCU que, mediante una búsqueda en bases de datos internacionales de millones de donantes, permiten actualmente encontrar progenitores hematopoyéticos apropiados para realizar un TPH en la gran mayoría de los pacientes en que este procedimiento está indicado.

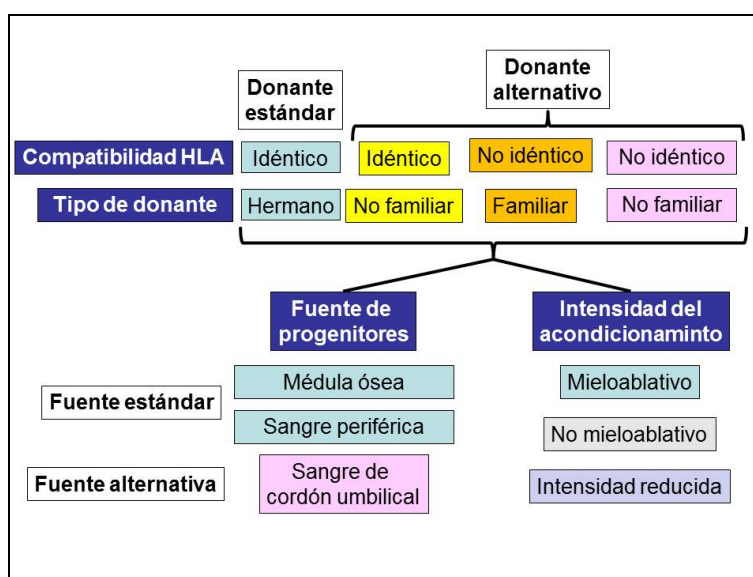
Los registros internacionales disponen de un número creciente de donantes voluntarios de PH, que ya supera los 20 millones en todo el mundo.<sup>1</sup> Por ello, los pacientes que requieren un TPH tienen una probabilidad de encontrar un donante compatible que varía entre 50% y 80% dependiendo de su origen étnico. Sin embargo, sólo alrededor de un 30% de los pacientes en los que se inicia una búsqueda de DNE recibirán finalmente un TPH, ya sea por no disponer de donante aceptable o por deterioro clínico, muerte o recaída de la enfermedad durante el proceso de búsqueda.<sup>2</sup>

Es en este contexto donde la SCU emerge como una fuente atractiva de PH. Por un lado incrementa la posibilidad de identificar donantes aceptables al permitir un mayor grado de disparidad HLA entre donante y receptor. Además, acorta y facilita en gran medida el proceso de búsqueda de donante no emparentado y la recolección de

los PH por lo que permite programar el TPH con mayor rapidez y evitar así el deterioro clínico de los pacientes. En definitiva, la gran aportación de la de la SCU al campo del TPH es la de permitir que un mayor número de pacientes en los que se establece la indicación de TPH puedan finalmente beneficiarse de este procedimiento.

## 1.2. Tipos de TPH alogénico

Los tipos de alo-TPH pueden clasificarse esquemáticamente de acuerdo principalmente a los siguientes criterios: 1) el origen o fuente de los progenitores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical); 2) el grado de identidad HLA entre donante y receptor (idénticos y no idénticos); 3) el parentesco entre donante y receptor; 4) la intensidad del acondicionamiento al trasplante; y 5) la manipulación *ex vivo* de las células que acompañan a los progenitores hematopoyéticos, principalmente las diversas poblaciones linfocitarias. Las combinaciones de estos criterios, naturalmente da como consecuencia una amplia variedad de tipos de TPH que esquemáticamente se muestran en la Figura 1.



**Figura 1.** Modalidades de TPH alogénico según la compatibilidad HLA, tipo de donante, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento

## 1.3. Indicaciones de TPH alogénico

El TPH alogénico es la mejor opción terapéutica para una gran variedad de enfermedades hematológicas. En enfermedades no neoplásicas permite la sustitución de una hematopoyesis defectuosa o insuficiente por una sana. Además, en enfermedades malignas ofrece una potente actividad antitumoral mediada en gran



medida por el efecto inmunológico injerto contra tumor. Sin embargo, su beneficio clínico queda limitado por una elevada morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento.

Las indicaciones de TPH alogénico no están bien establecidas y dependen mucho de las características del paciente (edad, comorbilidades, etc.), de la enfermedad de base y de la fase de la enfermedad, de la disponibilidad de donante y tipo de donante y de las preferencias del médico y del paciente. La decisión individual sobre la indicación y tipo de TPH alogénico para cada paciente se debe hacer de forma colegiada en centros con amplia experiencia y teniendo en cuenta los beneficios en términos de eficacia y los riesgos en términos de mortalidad y de morbilidad a corto y largo plazo respecto a otras alternativas terapéuticas.

La evidencia científica para establecer la indicación de TPH alogénico en las diferentes enfermedades no es muy sólida y se basa en gran medida en estudios retrospectivos y estudios de registro que comparan los resultados de pacientes con una determinada enfermedad que recibieron o no TPH alogénico. El European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT – publica periódicamente unas guías sobre las indicaciones de TPH tanto en niños como en adultos.<sup>3</sup> En la Tabla 1.3.1 y en la Tabla 1.3.2 se muestran las recomendaciones de TPH que en 2010 el EBMT hace para pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas y anemia aplásica.

**Tabla 1.3.1.** Indicaciones de TPH alogénico en adultos con leucemia o síndrome mielodisplásico (EBMT, 2010)

Enfermedad	Fase de la enfermedad	Tipo de donante		
		Familiar HLA- idéntico	DNE HLA compatible	DNE HLA incompatible
<b>Leucemia linfoblástica aguda (LLA)</b>	RC1 (riesgo estándar)	Experimental	NR	NR
	RC1 (alto riesgo)	Estándar	Estándar	Opción clínica
	RC ≥ 2 o recaída incipiente	Estándar	Estándar	Opción clínica
	Recaída o refractaria	Opción clínica	Experimental	Experimental
<b>Leucemia mieloblástica aguda (LMA)</b>	RC1 (bajo riesgo)	Opción clínica	Experimental	NR
	RC1 (riesgo intermedio)	Estándar	Opción clínica	Experimental
	RC1 (alto riesgo)	Estándar	Estándar	Opción clínica
	RC ≥ 2	Estándar	Estándar	Opción clínica
	Recaída o refractaria	Opción clínica	Experimental	Experimental
<b>Síndrome mielodisplá- sico (SMD)</b>	AR, AREB	Estándar	Estándar	Opción clínica
	AREB-t, LMAs en RC1-2	Estándar	Estándar	Opción clínica
	Fases más avanzadas	Estándar	Opción clínica	Experimental
<b>Leucemia mieloide crónica (LMC)</b>	Fase crónica (tras fallo de ITK)	Estándar	Estándar	Opción clínica
	Fase acelerada o FC ≥ 2	Estándar	Estándar	Opción clínica
	Crisis blástica	Opción clínica	Opción clínica	Opción clínica

**NR** = No recomendado; **RC** = Remisión completa; **AR** = Anemia refractaria; **AREB** = Anemia refractaria con exceso de blastos; **AREB-t** = Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; **ITK** = inhibidor de tirosinquinasa

**Tabla 1.3.2.** Indicaciones de TPH alogénico en síndromes linfoproliferativos, linfomas y mielomas (EBMT, 2010)

Enfermedad	Fase de la enfermedad	Tipo de donante		
		Familiar HLA- idéntico	DNE HLA compatible	DNE HLA incompatible
LLC-B	Mal pronóstico	Estándar	Estándar	Experimental
<b>Linfoma no Hodgkin (LNH)</b> • <b>LDCGB</b>	RC1 (alto riesgo)	NR	NR	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	OC	NR
	Refractario	Experimental	Experimental	NR
• <b>L. del manto</b>	RC1	Opción clínica	Experimental	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	Experimental	NR
	Refractario	Experimental	Experimental	NR
• <b>L. Linfoblástico y L. Burkitt</b>	RC1	Opción clínica	Opción clínica	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	Opción clínica	NR
	Refractario	Experimental	Experimental	NR
• <b>L. folicular</b>	RC1 (alto riesgo)	NR	NR	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	Opción clínica	Experimental
	Refractario	Opción clínica	Opción clínica	Experimental
• <b>LNH-T</b>	RC1	Opción clínica	Experimental	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	Opción clínica	NR
	Refractario	Experimental	Experimental	NR
<b>Enfermedad de Hodgkin</b>	RC1	NR	NR	NR
	Recaída quimiosensible o RC≥2	Opción clínica	Opción clínica	Opción clínica
	Refractario	Experimental	Experimental	NR
<b>Mieloma</b>		Opción clínica	Opción clínica	NR
<b>Anemia aplásica</b>	Al diagnóstico	Estándar	Opción clínica	NR
	Recaída o refractaria	Estándar	Estándar	Opción clínica

NR = No recomendado; LLC-B = Leucemia linfocítica crónica de células B; LDCGB = Linfoma difuso de células grandes B

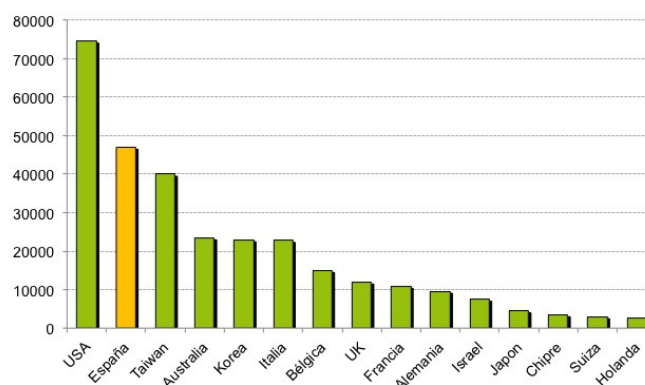
#### 1.4. Breve introducción al trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU)

En 1989 Gluckman et al<sup>4</sup> describen el primer trasplante exitoso de cordón umbilical procedente de un hermano HLA idéntico en un niño con una anemia de Fanconi grave. Este hito establece las bases del uso de la SCU en el TPH demostrando que: 1) una única unidad de SCU contiene suficientes células progenitoras para permitir una reconstitución hematopoyética estable en el receptor. 2) los progenitores hematopoyéticos presentes en la SCU mantienen su capacidad de repoblación hematopoyética tras procesamiento y congelación.

En los años 90 se establecen los primeros bancos de cordón umbilical para uso familiar y de donante no relacionado, se van perfeccionando las técnicas de procesamiento y congelación, se facilita en proceso de búsqueda en los diferentes registros, se mejora la calidad de las unidades almacenadas y se establecen progresivamente los criterios de calidad que permiten estandarizar el proceso internacionalmente.<sup>5,6</sup> En este contexto se publican los primeros trasplantes realizados con SCU de donante no emparentado con incompatibilidad HLA tanto en niños como en adultos.<sup>7,8</sup>

Desde entonces el número de TSCU de un hermano, pero principalmente de un DNE ha aumentado extraordinariamente. Este gran incremento en el uso del TSCU de DNE se ha debido principalmente al establecimiento y desarrollo de un creciente número de bancos de SCU en todo el mundo. Se estima que se han realizado más de 20.000 TSCU y que el número de unidades de cordón criopreservadas y potencialmente disponibles para uso clínico son más de 600.000 en más de 100 bancos de sangre de cordón umbilical de todo el mundo,<sup>1</sup> estando España entre los países con mayor reserva de unidades almacenadas (Figura 2).

**Unidades de SCU almacenadas en valores absolutos**



**Figura 2.** Distribución por países de las unidades de cordón umbilical almacenadas hasta 2010 (adaptado de Bone Marrow Donors Worldwide<sup>1</sup>)

Aunque hasta bien recientemente la mayoría de los TSCU se habían hecho en niños, en los últimos años se ha producido un gran incremento de la actividad de esta modalidad de trasplante en adultos. Las razones para este retraso en la actividad trasplantadora en adultos comparado con los niños fueron debidos a la preocupación

que suscitaba el riesgo de una mayor tasa de fallos de injerto y a una mayor demora en la recuperación hematopoyética con el consiguiente mayor riesgo de morbilidad y mortalidad precoz tras el TSCU. Una de las razones principales que suscitaban estos recelos para realizar una mayor actividad trasplantadora con unidades de cordón umbilical en el adulto era la desproporción del tamaño corporal y el número de células progenitoras infundidas que, comparado con una unidad típica de médula ósea, es al menos 10 veces menor.

A pesar de las reticencias iniciales en el uso del cordón umbilical de DNE como alternativa al más “convencional” trasplante de médula ósea o de sangre periférica también de DNE, en los últimos años, muy particularmente en la última década, se ha ido incrementando notablemente el número de TSCU realizados en todo el mundo, especialmente en Estados Unidos y Canadá, Japón y los países más desarrollados de Europa. A ello han contribuido diversos estudios que a finales de los 90 y principios de los 2000 tuvieron inicialmente como principal objetivo demostrar la factibilidad del procedimiento en adultos.<sup>9,10</sup> Posteriormente, el TSCU como alternativa al trasplante de médula o de sangre periférica, recibió un definitivo espaldarazo al demostrarse la similitud de los resultados con las distintas fuentes de progenitores, incluyendo el cordón umbilical.<sup>11,12,13,14</sup> En dichos estudios se demostraba que el cordón umbilical es una razonable alternativa in adultos con enfermedades hematológicas malignas que no disponían de un donante apropiado de médula ósea o de sangre periférica, especialmente cuando se requería una cierta urgencia en la realización del trasplante.

### **1.5. Potenciales ventajas y desventajas del TSCU**

El cordón umbilical en comparación con otras fuentes de progenitores hematopoyéticos ofrece diversas ventajas tanto logísticas como clínicas para el donante y para el receptor (Tabla 1.5.1). Quizás la ventaja más importante es la rápida disponibilidad que se tiene de las unidades de cordón umbilical que están almacenadas en una serie de bancos de cordón en diversos países. Esto es una ventaja manifiesta que se traduce en un tiempo entre el inicio de la búsqueda y la realización del trasplante significativamente más corto que con una médula o una sangre periférica de DNE.<sup>15</sup> Otra ventaja potencial del TSCU es el bajo riesgo de transmitir infecciones por algunos virus, tales como citomegalovirus (CMV)<sup>16,17</sup> y virus de Epstein-Barr (EBV).<sup>18</sup> También la relativa inmadurez de los linfocitos y las peculiares ventajas proliferativas de los progenitores del cordón umbilical, incluyendo las tasas más altas de células en ciclo celular y de producción autocrina de factores de crecimiento, así como unos telómeros más largos,<sup>19,20</sup> podrían propiciar un plus para esta fuente de progenitores.

Sin embargo, las potenciales ventajas mencionadas podrían verse contrapesadas por el bajo número de células progenitoras a trasplantar con una unidad de cordón umbilical en comparación con las que aporta una típica donación de médula ósea o de sangre periférica.

Teóricamente, otra ventaja podría derivarse de la inmadurez de los linfocitos y el número más bajo de linfocitos T presentes en las unidades de cordón umbilical, que podrían reducir el riesgo de enfermedad injerto-contra-huésped (EICH), así como permitir un mayor grado de discrepancia en los antígenos de histocompatibilidad HLA entre donante y receptor de lo que sería aceptable para un trasplante de médula o sangre periférica de DNE. Pero de nuevo, la inmadurez y el bajo número de linfocitos en una unidad de SCU podría implicar una tasa mayor de fallos de injerto y, por tanto, una desventaja más que una ventaja. De hecho, durante un tiempo, que de algún modo aún persiste en algunos equipos trasplantadores reticentes al uso de SCU como fuente de progenitores, la principal razón para su reticencia ha sido la preocupación por un mayor riesgo de fallo de injerto y de un retraso en la recuperación hematopoyética tras el trasplante. En este sentido, algunos datos al inicio de la actividad trasplantadora con SCU sin duda contribuyeron a alimentar esta preocupación demostrando la importancia de la dosis celular en la velocidad y probabilidad de injerto después de un TSCU.<sup>21,22</sup> Sin embargo, actualmente sabemos que, satisfechos unos niveles mínimos de dosis celular, el TSCU es capaz de producir un injerto hematopoyético definitivo y estable en la gran mayoría de los receptores adultos. Finalmente, en este repaso de las posibles ventajas y desventajas de usar SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos, cabría alguna posibilidad aunque remota de transmitir accidentalmente un trastorno genético del que fuese portador el donante de los progenitores y que hubiese pasado inadvertido desde el momento de la donación hasta su eventual uso. Aunque este riesgo puede ser minimizado mediante la realización de una meticulosa historia familiar y sofisticadas pruebas de laboratorio dirigidas a la detección de las enfermedades hereditarias más comunes, es prácticamente imposible eliminar totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades genéticas muy raras.

**Tabla 1.5.1.** Ventajas y desventajas potenciales del TSCU de DNE

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Para el receptor</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor disponibilidad de donante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibilidad remota de transmisión de enfermedades genéticas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo más corto hasta el trasplante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos progenitores y células tronco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso en la recuperación hematopoyética</li> <li>- Riesgo más alto de rechazo no inmune</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor riesgo de transmisión de enfermedades víricas (CMV, EBV)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reactividad inmunológica reducida (inmadurez y menor número de linfocitos):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo más bajo de rechazo inmune</li> <li>- Menor riesgo y gravedad de EICH agudo y crónico</li> <li>- Permite mayor grado de disparidad HLA: mayor posibilidad de encontrar donante apropiado</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventaja proliferativa de las células progenitoras y células tronco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Más células formadoras de colonias</li> <li>- Mayor tasa de células en ciclo</li> <li>- Producción autocrina de factores de crecimiento</li> <li>- Telómeros más largos</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otras ventajas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de riesgo de “marcha atrás” del donante</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Para el donante</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo casi despreciable para el donante y la madre</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de problemas psicológicos para el donante</li> </ul>	

**TSCU**, trasplante de sangre de cordón umbilical; **DNE**, donante no emparentado; **CMV**, citomegalovirus; **EBV**, Epstein–Barr virus; **EICH**, enfermedad injerto contra huésped;

## **1.6. Experiencia clínica con TSCU en adultos**

### **1.6.1. Primeros estudios**

Los resultados publicados en las primeras series de TSCU en adultos fueron decepcionantes. En contraste con las series pediátricas, se observó un largo tiempo hasta el prendimiento, una elevada tasa de fallos de injerto y de EICH aguda que se tradujo en una mortalidad relacionada con el procedimiento de hasta el 50% y supervivencia entre 20 y 30% al año.<sup>23,24,25</sup> Estos resultados se explican en parte por el uso frecuente de unidades de cordón umbilical con una dosis celular inadecuada en una etapa en la que los criterios de selección de las unidades no estaban bien establecidos y en la que el stock de unidades criopreservadas era muy inferior al actual. De hecho, la mayoría de unidades infundidas en esos años no cumplían los criterios mínimos de celularidad, tanto de CNT como de células CD34+ exigidos en la actualidad. Además, por la segura influencia en estos resultados, hay que tener en cuenta la selección de pacientes. En la primera etapa, los pacientes adultos a los que se realizaba un TSCU, habían fallado previamente una búsqueda de donante no emparentado adulto y tenían con mucha frecuencia enfermedad muy avanzada, ya que el procedimiento se consideraba como “el último recurso”.

### **1.6.2. Comparación con médula ósea o sangre periférica de DNE adulto**

La evidencia existente indica que los trasplantes de SCU y de médula ósea de DNE resultaban en una supervivencia similar en niños con leucemia, por lo que las indicaciones de ambas fuentes deben ser las mismas.<sup>26</sup> Incluso, en un estudio conjunto del CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research) y del NYBC (New York Blood Center) en niños con leucemia aguda se demostró que la supervivencia libre de enfermedad tras TSCU, en comparación con médula ósea con compatibilidad 8 de 8 (HLA y DRB1 por técnicas de alta resolución), podría ser superior con SCU con compatibilidad 6 de 6 y similar con SCU con compatibilidad 5 de 6 ó 4 de 6 (HLA por técnicas de ADN baja resolución y DRB1 por alta resolución).<sup>27</sup> Otra observación importante de este estudio fue el descenso de las recaídas en pacientes que recibieron un TSCU con más incompatibilidad.

El lugar del TSCU en pacientes adultos en el algoritmo de decisión en la búsqueda de DNE no es tan claro. Tres estudios pioneros, 2 de registros – Eurocord/EBMT<sup>11</sup> y New York Blood Center/IBMTR<sup>12</sup> – y 1 del Instituto de Ciencias



Médicas de la Universidad de Tokyo,<sup>13</sup> compararon inicialmente los resultados del trasplante de médula ósea (TMO) de DNE y de SCU de DNE en adultos con leucemia. Estos trabajos marcan un hito en el desarrollo del TSCU demostrando que la SCU podía ser utilizada también en adultos. Todos ellos presentan las limitaciones inherentes a cualquier estudio retrospectivo y emplearon métodos multivariantes. El estudio europeo de Rocha et al,<sup>11</sup> mostró que los adultos con leucemia aguda tuvieron un prendimiento más lento y un menor riesgo de EICH aguda grave con TSCU que con TMO. No hubo, sin embargo, diferencias claras entre ambos tipos de trasplante en el riesgo de EICH crónica, riesgo de recaída (RR), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). El estudio norteamericano de Laughlin et al,<sup>12</sup> incluyó pacientes con leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda, y extendió el análisis a receptores de TMO con 1 disparidad HLA. Los investigadores encontraron una recuperación hematopoyética más lenta en los receptores de SCU y de médula ósea incompatible que en los de médula ósea compatible, la tasa de recaída y de EICH aguda fue similar en los 3 grupos y la incidencia de EICH crónica fue mayor pero menos extensa en los receptores de sangre de cordón. Además, la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), fracaso del tratamiento y mortalidad global fue menor en los receptores de TMO HLA-compatible. En el estudio del grupo de Tokyo,<sup>13</sup> los resultados del TSCU fueron superiores a los obtenidos con médula ósea de DNE en términos de EICH aguda, MRT y SLE. Diferencias en la población analizada en los 3 estudios podrían explicar los discordantes resultados, especialmente los notablemente peores resultados con TSCU de la serie norteamericana en comparación con las otras dos. Por otra parte un metanálisis con los resultados publicados hasta la fecha no encontró diferencias significativas en MRT y SLE con las diferentes fuentes de PH en pacientes adultos.<sup>28</sup>

Un estudio más reciente de colaboración entre Eurocord/EBMT y el CIBMTR, compara los resultados de trasplante de médula ósea o sangre periférica movilizada de donante no emparentado con compatibilidad HLA o con 1-2 incompatibilidades antigénicas frente a TSCU incompatible en pacientes adultos con leucemia aguda.<sup>29</sup> En el análisis multivariante se observó una mayor MRT en el TSCU compensada con una menor incidencia de EICH y de recaída que resultó en idéntica SLE.

En conclusión, todos estos estudios demuestran: 1) El TSCU es viable en pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas y se debe considerar como alternativa a la MO o SP de DNE adulto; 2) Los resultados del TSCU están suficientemente maduros para justificar el inicio de búsqueda simultáneo de todas las fuentes de PH y favorecer el TSCU en caso de urgencia.

### **1.6.3. Novedades y estrategias recientes en TSCU**

En un periodo relativamente corto ha habido un gran desarrollo en el conocimiento de las propiedades de la SCU de sus aplicaciones clínicas para el TPH. Sin embargo hay una serie de limitaciones sobre las que existe un gran margen de mejora. Por ello, se están desarrollando varias técnicas que pretenden mejorar el prendimiento hematopoyético como la infusión de 2 unidades de sangre de cordón umbilical, técnicas de expansión de células CD34+ *ex-vivo*, infusión intra-ósea de PH o la co-infusión de células de SCU con PH de donante auxiliar. Uno de los objetivos fundamentales es también reducir la MRT utilizando regímenes de acondicionamiento mieloablativos de menor toxicidad o de intensidad reducida, y mejorar en los criterios de selección de unidades.

#### **TSCU con infusión de 2 unidades de SCU**

Es probablemente la modalidad de TSCU más establecida en todo el mundo y que ha ganado gran popularidad en los últimos años. Desarrollado por el grupo de Minnesota, pretende mejorar las tasas de injerto aumentando la dosis celular infundida con 2 unidades, y facilitar así la posibilidad de realizar un TSCU en aquellos pacientes adultos que no dispongan de una unidad con celularidad suficiente. El primer estudio piloto se publicó en 2005, con una serie inicial de 23 pacientes y corto seguimiento.<sup>30</sup> En este estudio aunque se consiguió altas tasas de prendimiento hematopoyético, la mediana de tiempo a recuperación de neutrófilos resultó en unos no muy impresionantes 23 días. Quizás un hallazgo no esperado fue una alta incidencia de EICH grados II-IV. Ya desde un principio se observó que una unidad predominaría sobre la otra y que solo esta conseguiría un prendimiento estable. Posteriormente, el mismo grupo en un estudio retrospectivo comparando TSCU con 1 o 2 unidades, describe una no esperada reducción de las recaídas para pacientes en remisión completa.<sup>31</sup> Esos resultados deben ser interpretados con mucha precaución puesto que el estudio no fue diseñado para analizar ese evento y se trata de una observación casual, y además al analizar el artículo en detalles se observa que el beneficio se limitó a pacientes en segunda remisión completa. Habrá pues que esperar otros estudios que confirmen o desmientan esta observación.

En cualquier caso, los datos disponibles hasta hoy demuestran que se trata de una técnica viable que podría aumentar la accesibilidad al TSCU para pacientes adultos y que ofrece una opción curativa para algunos pacientes. Hay varios estudios

retrospectivos, así como estudios prospectivos fase II y III que pretenden comparar los resultados del TSCU con infusión de 1 unidad con los realizados infundiendo 2 unidades de sangre de cordón umbilical tanto en niños como en adultos, y que serán decisivos para interpretar las ventajas de este procedimiento.

### **Co-infusión de células de SCU con PH de donante auxiliar**

El grupo español del Hospital Puerta de Hierro diseñó una estrategia original e innovadora con el objetivo de reducir el periodo de neutropenia postrasplante y mejorara así la morbilidad y mortalidad precoz.<sup>32,33,34</sup> Otros grupos han confirmado la viabilidad del procedimiento, con modificaciones en el acondicionamiento con el uso de regímenes de intensidad reducida.<sup>35</sup>

Esta técnica consiste en la coinfusión de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica CD34+ muy purificadas de donante familiar haploidéntico u otros donantes alternativos junto a la infusión de una unidad de cordón umbilical. La hipótesis del trabajo es que la coinfusión de células de cordón umbilical junto a progenitoras hematopoyéticas movilizadas con depleción T de donante auxiliar es seguro en términos de desarrollo de EICH y de rechazo del injerto de cordón umbilical y tiene a su vez tener la capacidad de injerto precoz en un receptor altamente inmunosuprimido. Después, las células del cordón umbilical tendrían una ventaja competitiva sobre las células purificadas del donante alternativo para establecer un injerto y quimerismo estable. Por tanto, el papel de las células progenitoras de donante alternativo sería servir de puente hasta el injerto definitivo de la sangre de cordón umbilical, acortando así el tiempo de neutropenia.

### **Infusión intra-ósea de PH**

El grupo de Genova inició la infusión intraósea directa de PH de sangre de cordón umbilical como nuevo método de acceso al nicho hematopoyético con el objetivo de mejorar las tasas de injerto y acortar el tiempo a prendimiento mieloide y plaquetar.<sup>36</sup> Una de las hipótesis de trabajo fue que así se evitaría la pérdida de PH durante el primer paso por la circulación pulmonar tras la infusión IV. Los resultados reportados no han sido impresionantes y no parece una técnica que se vaya a consolidar dentro de las estrategias de mejora del TSCU.

### **Expansión de células CD34+ ex-vivo**

Como se ha comentado anteriormente, una de las principales limitaciones del TSCU es el bajo contenido celular de las UCUs, principalmente para adultos, que provoca un retraso en el prendimiento mieloide. Una aproximación natural para resolver este problema es intentar aumentar el contenido celular del injerto mediante técnicas de expansión ex-vivo. La expansión de progenitores hematopoyéticos con sangre de cordón umbilical ha sido en general más exitosa que la obtenida con médula ósea o sangre periférica movilizada, quizás por las características biológicas propias de estas células.<sup>37</sup> Sin embargo, ninguna técnica de expansión ex-vivo de PH se ha traducido, hasta hoy, en algún beneficio clínico para los pacientes.<sup>38,39</sup>

Sin duda en el futuro próximo se diseñaran nuevos métodos de expansión que permitan y optimicen la proliferación, auto-renovación y supervivencia de los PH. La efectividad clínica deberá ser probada mediante ensayos clínicos bien diseñados.

### **Mejoras en los regímenes de acondicionamiento**

#### **Acondicionamiento mieloablativo de toxicidad reducida**

Los regímenes de acondicionamiento empleados en el TSCU han sido una adaptación de los esquemas clásicos mieloablativos convencionales, ya sea con irradiación corporal total o los basados en busulfán. Debido al bajo contenido celular de las UCU y la preocupación por el fallo de injerto, se diseñaron esquemas intensificando la inmunosupresión y manteniendo la dosis intensiva de alquilantes. En los últimos años ha habido un esfuerzo creciente en el campo del TPH por mejorar y optimizar los esquemas de acondicionamiento para reducir la toxicidad y mantener la eficacia antileucémica. Sin embargo, en el TSCU específicamente este esfuerzo ha sido moderado y se ha preferido priorizar el esfuerzo en otras líneas de investigación.

Quizás el grupo que más ha contribuido a afinar los regímenes de acondicionamiento ha sido el grupo español de trasplante de progenitores hematopoyético (GETH). En el año 2002 se pudo en marcha el primer protocolo TSCU para niños y adultos que empleó un régimen de acondicionamiento consistente en tiotepa, busulfán, ciclofosfamida y ATG. Los resultados en 37 pacientes confirmaron la rapidez del prendimiento, con mediana de días a más de  $0,5 \times 10^9$  neutrófilos/L de 22 días.<sup>40</sup> Asimismo, un análisis de los pacientes trasplantados en fase precoz en el Hospital Universitario La Fe mostró que los pacientes que recibieron el protocolo del GETH presentaron menos EICH aguda que los que recibieron el protocolo previamente

empleado en este centro.<sup>41</sup> No obstante, la MRT con el nuevo protocolo continuó siendo elevada, especialmente en los pacientes de mayor edad y trasplantados en fase avanzada de su enfermedad.

Por ello, en 2005 se puso en marcha un nuevo protocolo del GETH cuyo objetivo prioritario fue reducir la MRT. El régimen de acondicionamiento de este protocolo de TSCU GETH 2005 introdujo dos modificaciones. En primer lugar, el empleo de BU IV (Busilvex, Pierre Fabre, France) en dosis única diaria en vez de la formulación oral o IV en 4 dosis diarias. El uso de BU IV, dentro del clásico esquema BUCY2, ya se había asociado en diversas series a una reducción tanto de la incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática como de la MRT a los 100 días,<sup>42,43,44</sup> probablemente debido a la mejor farmacocinética y menor variabilidad interindividual de BU IV. Además, la formulación IV de BU permite un mejor control de la administración del fármaco y el empleo de una sola dosis diaria reduce la carga de trabajo de la Unidad de Farmacia y del personal de enfermería de la Unidad de Trasplante. En segundo lugar, se sustituyó la CY por FLU. Fludarabina, fármaco omnipresente en esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida, presenta mejor perfil de seguridad y mayor efecto inmunosupresor que ciclofosfamida, cualidades que le convertían en especialmente atractiva para regímenes de acondicionamiento de TSCU de DNE que pretendan reducir la MRT. En ese momento se disponía de información de dos series que habían empleado BU IV y FLU como régimen de acondicionamiento mieloablatoivo.<sup>45,46</sup> Los resultados obtenidos en este estudio cooperativo con el protocolo TSCU GETH 2005 han sido recientemente publicados.<sup>47</sup> En este estudio se demuestra la viabilidad del procedimiento con una elevada incidencia acumulada de injerto mieloide precoz, una mortalidad tóxica precoz aceptable y una buena supervivencia libre de enfermedad a 5 años para pacientes en fases no avanzadas de su enfermedad.

Los grupos cooperativos Eurocord/EBMT/NetCord analizaron el impacto del régimen en los resultados del TSCU tras acondicionamiento mieloablatoivo.<sup>48</sup> En este estudio el régimen de TSCU GETH 2005 mostró en el análisis multivariante mejor injerto mieloide y plaquetar, menor incidencia de EICH aguda y menor mortalidad precoz que el resto de regímenes de acondicionamiento mieloablatoivo, lo que confirma la bondad de este esquema.

Con la intención de reducir la infección y la MRT se puso en marcha en 2007 el protocolo GETH TSCU 2007, que contempló una discreta reducción de la dosis de inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (Timoglobulina®) del régimen de acondicionamiento y la sustitución de la prednisona por micofenolato mofetil (MFM) del

régimen de profilaxis de la EICH para reducir la inmunosupresión y acelerar la reconstitución inmune post-trasplante. Sin embargo, el análisis de los resultados del protocolo TSCU-GETH 2007 y su comparación con el protocolo previo TSCU-GETH 2005 mostró que el primero presentaba un tiempo a injerto y tasa de injerto mieloide inferiores y mayor mortalidad precoz a día 100 (datos no publicados). Es más, la variable régimen de acondicionamiento fue seleccionada en el análisis multivariante de injerto mieloide y de MRT precoz a día 100 de forma independiente de otras características potencialmente importantes (como edad, dosis celular infundida, grado de compatibilidad HLA, diagnóstico, estadio de la enfermedad al trasplante y efecto centro).

Por ello en 2009 se hace una modificación del protocolo sustituyendo el MFH del régimen de profilaxis de la EICH por un ciclo corto de prednisona de 2 semanas.

#### Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR)

La observación de que la erradicación completa de la enfermedad durante la quimioterapia de acondicionamiento no es condición indispensable para el control de la enfermedad a largo plazo llevó a algunos investigadores a reducir la intensidad de los acondicionamientos con el objetivo de reducir la toxicidad del procedimiento pero manteniendo la eficacia antileucémica del efecto inmunológico injerto contra tumor. El alo-TPH tras AIR se ha mostrado eficaz reduciendo la toxicidad extramedular,<sup>49,50</sup> la duración de la neutropenia, la tasa de infecciones,<sup>51,52</sup> la incidencia de EICH agudo<sup>53</sup> y los requerimientos transfusionales<sup>54</sup> respecto a lo alo-TPH tras regímenes mieloablativos convencionales traduciéndose en una reducción de la morbilidad y de la mortalidad relacionada con el procedimiento.<sup>55,56</sup> Sin embargo, el uso de AIR va acompañado de una mayor tasa de recaídas por lo que hasta el momento no se han observado diferencias en la supervivencia global (SG) ni en la supervivencia libre de recaída.<sup>57,58</sup> El estado de la enfermedad al trasplante parece determinante en el resultado final del alo-TPH tras AIR. Si bien los enfermos trasplantados en remisión completa (RC) pueden obtener buenos resultados a largo plazo, los enfermos en fases avanzadas de la enfermedad y aquellos con enfermedades de muy alto riesgo de recaída parecen tener recaídas rápidas y mala supervivencia a largo plazo.<sup>59,60</sup>

Los resultados clínicos de TSCU-AIR son todavía escasos y se basan en alguna publicación reciente, casos anecdóticos y series pequeñas con corto seguimiento. El grupo de Minnesota fue el primero en explorar la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida seguida de infusión de células progenitoras de SCU<sup>61</sup>. Incluyen pacientes con diferentes hemopatías malignas en los que el uso de

acondicionamientos mieloablativos convencionales supone un alto riesgo de mortalidad: > 45 años, quimioterapia extensa previa y mala capacidad funcional. En una primera fase piloto se incluyeron 21 pacientes usando un acondicionamiento con busulfán, fludarabina e irradiación corporal total 200 cGy en dosis única, y ciclosporina A (CSA) con micofenolato mofetil (MFM) como profilaxis de la EICH. Los pacientes recibieron infusión única o doble. A pesar de conseguir una alta incidencia acumulada de injerto estable del 76% y un rápido quimerismo completo del donante, la mediana de tiempo a prendimiento mieloide se prolongó hasta 26 días provocando una MRT del 48%. Por este motivo se hizo un cambio en el esquema de acondicionamiento sustituyendo busulfán por ciclofosfamida. Tras la inclusión de 22 pacientes se comparó con la cohorte previa observándose una mayor incidencia acumulada de injerto estable y una mejora en el tiempo a prendimiento mieloide. En una actualización presentada en ASH 2005 con 95 pacientes<sup>62</sup> y la subsiguiente publicación de los resultados definitivos con 110 pacientes<sup>63</sup> con una mediana de seguimiento de 19 meses, se confirma la buena tasa de prendimiento y una prometedora supervivencia libre de enfermedad de 38% a 3 años. Otros grupos han ensayado idéntico esquema de acondicionamiento con infusión de una única UCU con lo que se consiguió buen injerto mieloide.<sup>64</sup> Otros estudios han evaluado la viabilidad del TSCU tras AIR con otros regímenes de acondicionamiento.<sup>65,66</sup>

Respecto a estudios comparativos de fuente con la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida, se tiene muy poca información. En un estudio presentado en ASH 2006<sup>67</sup> y posteriormente publicado<sup>68</sup>, se compararon los resultados de pacientes mayores de 55 años que recibieron TSCU (43 pacientes) o TPH de hermano HLA idéntico (47 pacientes) tras AIR. Se observaron resultados comparables en términos de tasa de prendimiento, incidencia de EICH aguda, MRT al año, tasa de recaída y supervivencia global a los 3 años. Sin embargo la incidencia de EICH crónica al año fue inferior tras TSCU. Este mismo grupo también observó resultados comparables entre las dos fuentes de PH en pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzada.<sup>69</sup> Estos resultados demuestran que TSCU con AIR amplía la disponibilidad de TPH ofreciendo resultados similares a los obtenidos con hermano HLA idéntico. Recientemente se ha publicado el primer estudio comparando TSCU con doble infusión con trasplante sangre periférica movilizada de donante no emparentado compatible con acondicionamientos de intensidad reducida. Se observó una supervivencia similar para pacientes con donante de sangre periférica 8/8 y 7/8 y de los que recibieron TSCU utilizando como acondicionamiento ciclofosfamida, fludarabina e irradiación corporal total (ICT).<sup>70</sup>

Una consideración especial a tener en cuenta ha sido la observación de un incremento de la incidencia de la reactivación de virus de Epstein Barr y de síndrome linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein Barr (SLPT-VEB) tras TSCU con AIR.<sup>71</sup> En una serie de 335 pacientes tras TSCU, se observaron 11 casos SLP-VEB y 4 reactivaciones de VEB. La incidencia fue de 21% tras TSCU con AIR utilizando globulina antitimocítica (ATG), 2% tras TSCU con AIR sin ATG y 3,3% tras acondicionamiento mieloablativo convencional.<sup>72</sup>



## **2. HIPÓTESIS**



El TSCU es una opción terapéutica con potencial curativo para pacientes con enfermedades hematológicas malignas u otras enfermedades no malignas con grave afectación de la hematopoyesis. Una vez ha sido demostrada la capacidad curativa de este procedimiento terapéutico, planteamos la hipótesis de que determinadas variables ligadas al paciente, a su enfermedad y al propio procedimiento, que son potencialmente modificables, podrían tener un impacto en los resultados terapéuticos y, por tanto, su identificación podrían ser de ayuda en la implementación de las medidas apropiadas para mejorar dichos resultados.



### **3. OBJETIVOS**



Partiendo de la hipótesis de que determinadas variables ligadas al paciente, a su enfermedad y al propio procedimiento, que muchas son potencialmente modificables, podrían tener un impacto en los resultados terapéuticos de TSCU, los objetivos de este trabajo de tesis doctoral son:

1. Analizar los resultados terapéuticos de una amplia serie de pacientes adultos con neoplasias hematológicas sometidos a TSCU en función de las siguientes variables dependientes:
  - a. Injerto mieloide y tiempo hasta el injerto
  - b. Injerto plaquetar y tiempo hasta el injerto
  - c. Incidencia y gravedad de la EICH aguda y crónica
  - d. Mortalidad relacionada con el trasplante (sin recaída)
  - e. Recaída
2. Analizar las variables independientes (explicativas) que pudieran tener un impacto en las variables dependientes mencionadas en el apartado anterior mediante métodos de análisis univariante y multivariante.
3. Proponer modificaciones en los procedimientos implicados en el trasplante para la mejor selección de los pacientes y de los donante, así como de los esquemas de acondicionamiento, profilaxis de la EICH y medidas de soporte más eficientes, basados en la información obtenida en los estudios de factores pronósticos de las variables dependientes mencionadas anteriormente.





## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**



#### **4.1. Pacientes**

La serie analizada incluye 199 pacientes adultos consecutivos diagnosticados de una variedad de enfermedades hematológicas malignas en los que se realizó un TSCU de DNE con acondicionamiento mieloablativo convencional entre mayo de 1997 y diciembre de 2010 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

#### **4.2. Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron en el presente estudio los pacientes que reunían los siguientes criterios de elegibilidad:

1. Enfermedad hematológica maligna en la que la indicación de un trasplante alogénico se pensó era la mejor estrategia terapéutica.
2. Ausencia de un donante familiar apropiado (HLA idéntico o con una única disparidad).
3. Necesidad de un trasplante urgente o ausencia de un DNE HLA-idéntico después de una búsqueda en registros internacionales en un periodo de 3 meses.
4. Disponibilidad de una unidad de SCU cumpliendo los requisitos mínimos establecidos, tanto de compatibilidad HLA entre donante y receptor como de la dosis celular de la unidad (ver sección 4.3. Selección de la unidad de SCU).
5. Se requirió la firma de un consentimiento informado por escrito que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

Los diferentes protocolos fueron aprobados por el comité de ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

#### **4.3. Selección de la unidad de SCU**

Todas las búsquedas de una unidad apropiada para la realización de los TSCU fueron realizadas a través del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Para la selección de una unidad de SCU, éstas deben de cumplir los siguientes requisitos:

1. Compartir al menos 4 antígenos HLA con el receptor (antígenos HLA de clase I [A y B] determinado por serología o por tipificación de baja resolución y antígenos de clase II [DRB1] por alta resolución).
2. En lo que respecta a la dosis celular, distinguimos los siguientes periodos:
  - a. Hasta mayo de 2006 se requería que la dosis celular nucleada total (CNT) fuera superior a  $1,5 \times 10^7/\text{kg}$  y las células CD34+ superiores a  $0,5 \times 10^5/\text{kg}$ . En caso de que las células CD34+ fueran inferiores a  $1 \times 10^5/\text{kg}$ , la dosis mínima de CNT debía ser superior a  $2 \times 10^7/\text{kg}$ .
  - b. Después de mayo de 2006, una enmienda al protocolo establecía un mínimo de CNT de  $2 \times 10^7/\text{kg}$  y de células CD34+ superior a  $1 \times 10^5/\text{kg}$ .
  - c. Desde julio de 2007 hasta la actualidad, el criterio se ha modificado en el sentido de valorar más la calidad de la unidad que el peso del receptor, exigiéndose una CNT mínima de  $150 \times 10^7$  y de células CD34+ superior a  $70 \times 10^5$ .

#### 4.4. Tipificación HLA de los pacientes y los donantes

La tipificación HLA de los pacientes y de las unidades de SCU fue siempre confirmado en el laboratorio de histocompatibilidad del Centro Regional de Transfusión Sanguínea de la Comunidad Valenciana. La tipificación serológica de los antígenos HLA de clase I se realizó con una técnica estándar de microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento.<sup>73</sup> El genotipaje HLA-A, -B, -C, -DRB, -DQA1, y -DQB1 por baja o alta resolución fue hecho por una técnica de PCR ('polymerase chain reaction') con cebadores específicos de secuencia (SSP-PCR)<sup>74</sup> y el genotipado de HLA-DPB1 por alta resolución por PCR e hibridación reversa con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO-PCR).<sup>75</sup>

#### 4.5. Estudios de quimerismo

El estado del quimerismo después del trasplante fue estudiado por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los marcadores STR ('short tandem repeat'), como ha sido descrito en otras publicaciones de nuestro grupo.<sup>76</sup> El quimerismo hematopoyético se analizó rutinariamente en muestras de médula ósea obtenidas el día 14, 28, 100, 180 y 365 postrasplante. La extracción de ADN se realizó con el kit QIAmp Blood (QIAGEN, Hilden, Germany). Después de la extracción, el ADN fue eluido a una concentración de  $125 \text{ ng}/\mu\text{l}$  en  $10 \mu\text{l}$  de tampón TE. Antes del

trasplante se estableció el perfil de marcadores STR para cada pareja donante-receptor. Para ello se extrajo DNA de la sangre periférica del paciente y de una muestra del cordón umbilical mediante métodos estándar. La amplificación de los marcadores STR se realizó usando el kit AmpF $\phi$ STR SGM plus kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). La PCR se inició en un volumen final de 25  $\mu$ l usando un termiclador Mastercycler (Eppendorf, Hamburg, Germany). Los productos amplificados se analizaron en un ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA). Los datos recolectados se analizaron con el software GeneScan, y el genotipado automático de alelos con el software Genotyper (Applied Biosystems, Foster City, CA). La cuantificación del quimerismo mixto se calculó de la proporción del área pico del alelo informativo del donante y del receptor.<sup>77</sup>

#### **4.6. Descripción del proceso de indicación de la modalidad de TPH, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento para cada paciente**

La indicación definitiva del TPH y la elección de la modalidad de trasplante, así como de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento se decidieron colegiadamente en una sesión específica semanal concebida para este fin. En esta sesión se hace una descripción pormenorizada de las circunstancias clínicas que concurren en cada caso y que justifican la indicación de un TPH, así como la información precisa sobre potenciales donantes y la urgencia requerida para la realización del procedimiento. En la **Figura 3** se muestra un diagrama de flujo con los pasos que se siguen en el proceso para la realización de un TPH.

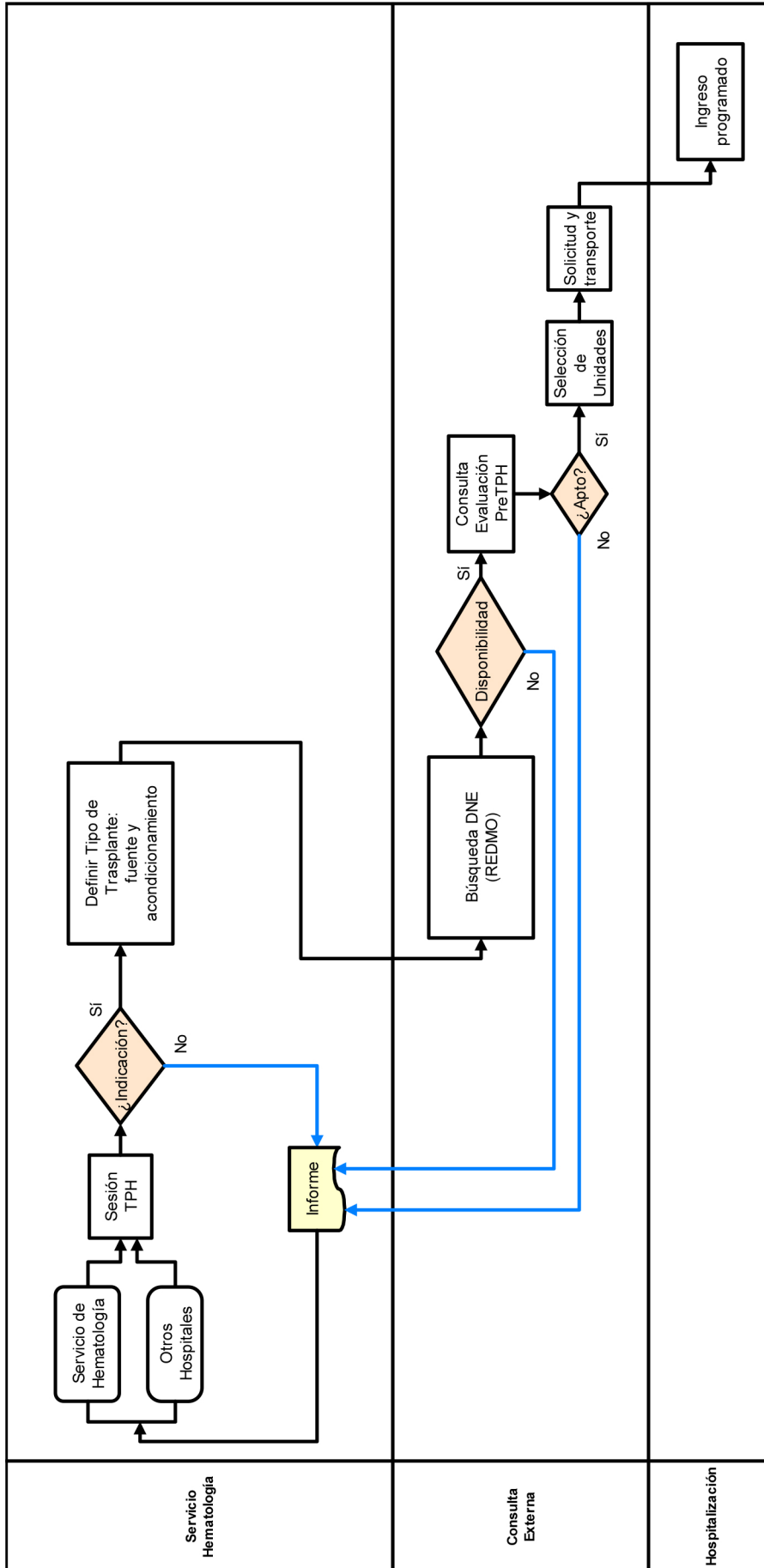
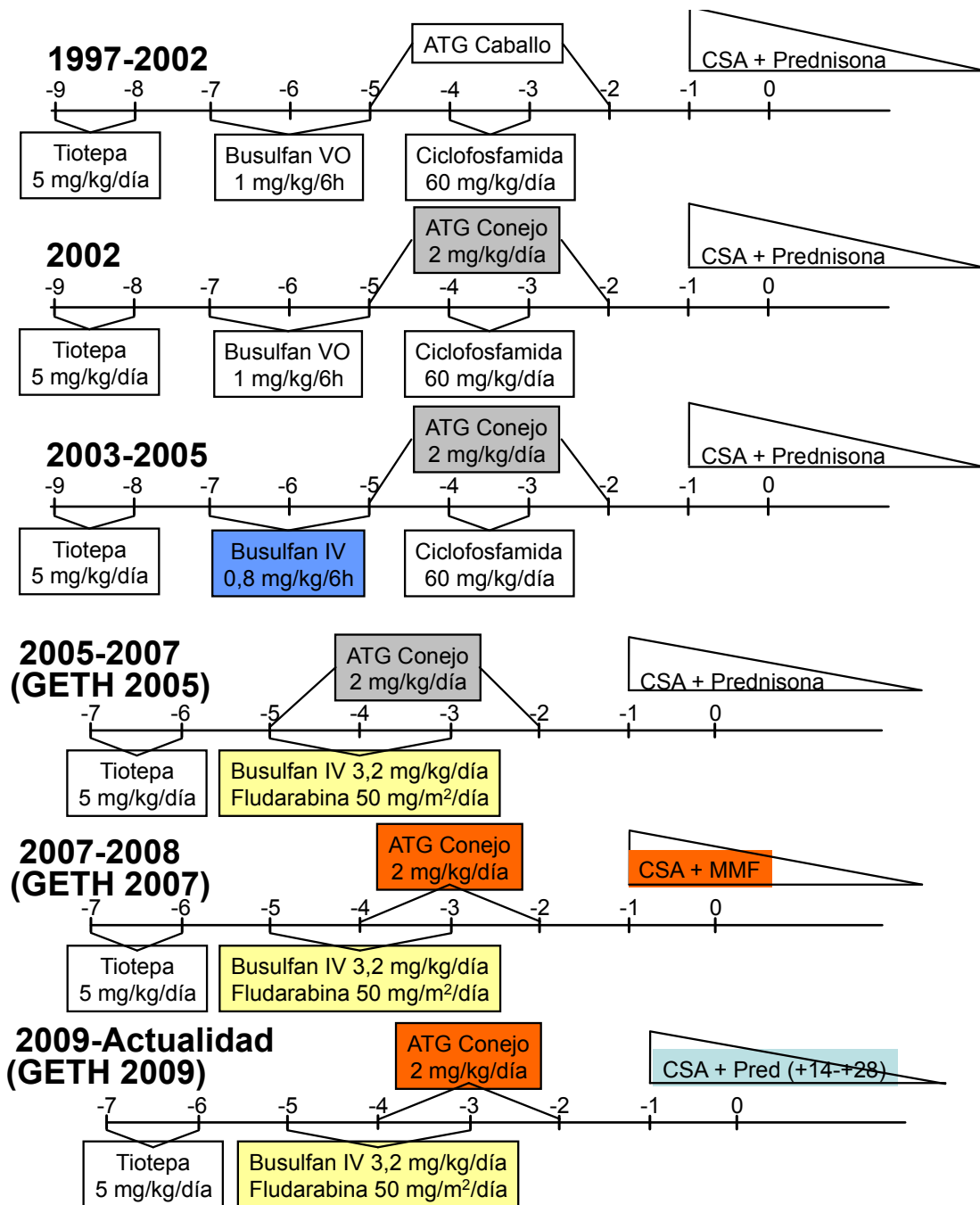


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de indicación del TPH, modalidad, fuente de progenitores y tipo de acondicionamiento y profilaxis de EICH para cada paciente.

#### 4.7. Regímenes de acondicionamiento

Los regímenes de acondicionamiento que se usaron durante el periodo de estudio se muestran en la Figura 4.



**Figura 4.** Esquema de los diferentes regímenes de acondicionamiento usados en el Hospital Universitario La Fe

#### 4.8. Manejo clínico de la EICH

Se distinguen 3 periodos históricos con diferentes estrategias de profilaxis de la EICH. En todos los casos se administró ciclosporina 1.5 mg/kg/12h IV iniciando el día -1, seguido de 3-5 mg/kg/12h por vía oral cuando ello fue posible, con un descenso lento y progresivo comenzando entre el día +90 y el día +180 con supresión completa del tratamiento el día +180 o antes cuando fue posible. Hasta el año 2007, la ciclosporina se combinó con prednisona 0.5 mg/kg/d los días +7 a +14, 1 mg/kg/d los días +14 a +28, con lento descenso hasta la supresión el día +180.<sup>9</sup> A partir del año 2007 se sustituyó la prednisona por micofenolato mofetilo 15 mg/kg/12h desde el día -1 hasta el día +28. Posteriormente en el año 2009 se sustituye el micofenolato mofetil por una pauta corta de corticoides consistente en 1 mg/kg/día de día + 14 a día +28.

Los pacientes que desarrollaron EICH aguda recibieron tratamiento de primera línea con metilprednisolona a dosis entre 2 y 20 mg/kg/d seguido de un descenso gradual. Los pacientes que desarrollaron EICH crónica fueron tratados con prednisona 1 mg/kg/d.

**Tabla 4.8.1.** Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICH

<b>Profilaxis de la EICH</b>	<p><b>CsA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2mg/kg/12h IV de -1 a +1</li> <li>- 1,5 mg/kg/12h IV días +2 hasta ingesta oral</li> <li>- 2,5 mg/kg/12h oral hasta día +90</li> <li>- Reducir hasta suspender el día +180 si posible.</li> </ul> <p><b>Precauciones:</b> ajustar dosis de CsA al iniciar itraconazol o voriconazol (disminuir 25-50% CsA) o retirar (aumentar 25-50% CsA) (el objetivo es mantener niveles entre 200-400 ng/ml, al menos en la fase precoz del alo-TPH)</p> <p><b>Prednisona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednisona: 1 mg/kg/día oral o IV desde el día +14 a +28</li> <li>- Suspensión brusca en +28</li> </ul>
<b>Tratamiento de la EICH</b>	<p><b>Metilprednisolona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primera línea: 2 mg/kg/día</li> <li>- Segunda línea: 20 mg/kg/día x 3 días con subsecuente descenso rápido</li> </ul> <p><b>CsA:</b> mantener niveles entre 200-400 ng/ml. Evaluar respuesta al 3º y 7º días → <b>si progresión a los 3 días o ausencia de respuesta a los 7 días</b> → 3ª línea: <b>Timoglobulina</b> 1,25 mg/Kg/día, a días alternos, 5-10 dosis. Como 4ª línea → <b>Infliximab</b> semanal.</p>



#### **4.9. Cuidados de soporte**

Todos los pacientes fueron hospitalizados en habitaciones individuales con aire a presión positiva y filtros HEPA (high-efficiency particulate air) en régimen de aislamiento invertido. El resto de medidas preventivas y terapéuticas más importantes que actualmente se usan en los pacientes sometidos a TSCU se muestran en varias tablas a continuación (Tabla 4.9.1, Tabla 4.9.2 y Tabla 4.9.3).

Tabla 4.9.1. Medidas de profilaxis y monitorización de las infecciones

<b>Profilaxis antibacteriana</b>	<b>Ciprofloxacino</b> 500 mg/12h oral desde inicio de acondicionamiento hasta PMN >500 o hasta el inicio de antibioticoterapia IV.
<b>Profilaxis antifúngica</b>	<b>Fluconazol</b> 100 mg/día oral o IV desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0; seguido de <b>Itraconazol</b> 200 mg/día IV desde el día +1 hasta injerto (3 días con PMN >500) o inicio de antifúngicos IV.  <b>Voriconazol</b> 100 mg/12h oral desde injerto y/o alta hasta el día +180, y/o si el paciente recibe más de 10 mg/día de prednisona como tratamiento de EICH.
<b>Profilaxis antifúngica secundaria</b>	Si IFI previa, <b>Ambisome</b> 1 mg/kg/día IV durante el acondicionamiento (si ambisome contraindicado, antifúngico de 2ª elección según valoración individual); <b>Voriconazol</b> 200 mg/12h oral o IV tras injerto mieloide (si voriconazol contraindicado, antifúngico de 2ª elección según valoración individual)
<b>Monitorización Ag <i>Aspergillus</i></b>	<b>3 veces por semana</b> si el paciente está ingresado; <b>1 vez por semana</b> si paciente ambulatorio pero neutropénico o con >10mg/día de corticoides por EICH crónico
<b>Profilaxis antiviral (CMV)</b>	<b>Receptor CMV negativo</b> <b>Aciclovir</b> 250 mg/m <sup>2</sup> /12 h IV desde -5 hasta + 30; 400 mg/8h oral desde +30 hasta +180.  <b>Receptor CMV positivo</b> <b>Aciclovir</b> 500 mg/m <sup>2</sup> /8h IV desde día -5 hasta PMN>1000 3 días consecutivos. <b>Valganciclovir</b> 900 mg/día oral hasta día +180.
<b>Monitorización CMV</b>	En ambos, receptor negativo y positivo, monitorizar con PCR CMV en sangre 2 veces por semana desde +7 a +120; desde +120 a +180 semanalmente si hay EICH y quincenalmente si no hay EICH.  <b>Si PCR positiva</b> (al menos 2 determinaciones entre 500 y 2500 copias o al menos 1 determinación con más de 2500 copias) → iniciar <b>tratamiento precoz de CMV con valganciclovir</b> 900mg/12h oral. Si síntomas atribuibles a enfermedad por CMV (disnea y/o neumonía; gastroenteritis; retinitis o encefalitis; pancitopenia y fiebre; cistitis), solicitar PCR CMV en sangre y pruebas diagnósticas correspondientes (Rx y/o TAC de tórax y/o BAL con cultivo Shell-vial y PCR; endoscopia y biopsia intestinal con cultivo Shell-vial y PCR; oftalmoscopia, RNM cerebral y/o punción lumbar/humor acuoso con Shell-vial y PCR; aspirado medular con Shell-vial y PCR; orina con shell-vial)
<b>Profilaxis de <i>Pneumocistis jiroveci</i></b>	<b>Cotrimoxazol</b> 160/800 mg/12h desde el ingreso hasta día -2 Reiniciar a misma dosis 2 días por semana, desde PMN>1000 3 días consecutivos hasta un año post-transplante, o hasta que la cifra de linfocitos CD4 sea >400/mm <sup>3</sup> , o hasta 3 meses después de retirar la inmunosupresión si esto ocurre más tarde. Ácido fólico 1 capsula dos días por semana.
<b>Profilaxis de <i>M. tuberculosis</i></b>	Realizar prueba de la tuberculina (Mantoux) antes del TPH. Repetirla ('booster') en un plazo de 7-10 d.  Si Mantoux ≥ 5 mm de diámetro, iniciar isoniazida (Cemidon-B6 300 mg) 300 mg/día durante 9 meses. No administrar durante el acondicionamiento de TPH. Debe monitorizarse función hepática dependiendo de medicación concomitante (ciclosporina, voriconazol, etc.), interacciones, toxicidades, etc.
<b>Otras</b>	<b>IGIV</b> 500 mg/kg cada 28 días desde día -8 a +12 meses

**Tabla 4.9.2.** Medidas de tratamiento de las infecciones

<p><b>Tratamiento empírico de la neutropenia febril</b></p>	<p><b>Meropenem 1g/8h IV + Vancomicina 1g/12h IV</b></p> <p><b>Si alergia a <math>\beta</math>-lactámicos → Tigeciclina IV</b> (100 mg dosis de carga, seguido de 50 mg/12h) + <b>Amikacina IV</b> (15 mg/kg/24h). Si infección grave/shock séptico, añadir <b>Aztreonam 2 g/8h IV</b>.</p> <p><b>Hemocultivos</b> de vía central y vena periférica antes de iniciar el antibiótico IV (aún en ausencia de fiebre) + urocultivo + radiografía de tórax. Buscar foco en la exploración física -Realizar frotis nasal y faríngeo semanal de vigilancia durante los ingresos (ver colonización por hongos filamentosos, levaduras fluconazol resistentes, <i>S. aureus</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>S. Maltophilia</i>, etc.)</p> <p><b>Si foco infeccioso clínico, aislamientos microbiológicos o ‘shock’ séptico →</b> adaptar antibioticoterapia</p> <p><b>Si fiebre persistente &gt;2-3d →</b> añadir glucopéptido (Vancomicina 1g/12h IV) si el paciente no lo llevaba inicialmente. <b>En caso de nefrotoxicidad</b>, es preferible utilizar Teicoplanina o Linezolid (600 mg/12h IV) para cubrir gram positivos. <b>Retirar</b> el glucopéptido o Linezolid si no hay respuesta al antibiótico ni documentación de gram positivos tras 72 horas.</p> <p><b>Si fiebre persistente &gt;5-7d o recaída febril tras apirexia estable →</b> Realizar TAC de tórax y senos + solicitar Ag GM <i>Aspergillus</i>. <b>Añadir Antifúngico → Caspofungina 50 mg/d IV</b>, con dosis de carga de 70 mg el primer día. En caso de insuficiencia hepática y/o renal, considerar <b>Anidulafungina IV</b> (dosis de carga 200 mg el primer día, seguida de 100 mg/24 h de mantenimiento)</p> <p><b>Si fiebre persistente prolongada sin documentación a pesar de todas las medidas anteriores →</b> Considerar rotación de <b><math>\beta</math>-lactámico</b> y/o adición de <b>Tigeciclina IV</b> (100 mg dosis de carga, seguido de 50 mg/12h).</p>
<p><b>Tratamiento de la infección fúngica invasora (IFI)</b></p>	<p><b>IFI posible: monoterapia con antifúngico</b> (usar el antifúngico que correspondería según escalada para fiebre neutropénica)</p> <p><b>IFI probable o probada: biterapia con antifúngicos</b> (la elección de los antifúngicos a combinar se valorará individualmente para cada paciente)</p> <p><b>IFI probable = al menos 1 criterio microbiológico</b> (cultivo, citología o visión directa del patógeno en esputo, aspirado sinusal, lavado broncoalveolar u otras muestras generalmente estériles; 2 Ag GM indeterminados (índice entre 0,5 y 0,8) o 1 positivo en suero, LCR, o lavado broncoalveolar; 1 antígeno de criptococo positivo en LCR u otra muestra) + <b>al menos 1 criterio clínico mayor</b> (TAC de tórax con nódulo/s, signo del halo o cavitación, invasión de lámina ósea sinusal, lesión nodular en SNC) <b>o al menos 2 criterios clínicos menores</b> (neumonía, hemoptisis, sinusitis/pansinusitis, tumefacción periorbitaria, ulceración de mucosa nasal o del paladar, irritación meníngea, focalidad neurológica, lesiones cutáneas populares o nodulares sin otra causa, coriorretinitis o endoftalmitis)</p> <p><b>IFI probada =</b> cultivo positivo o demostración histopatológica del hongo en localización habitualmente estéril (sangre, biopsia o punción/aspiración no contaminada) y donde existen imágenes radiológicas o histológicas de daño tisular (esto último no es necesario en caso de fungemia)</p>
<p><b>Tratamiento infección CMV</b></p>	<p><b>Si PCR positiva (&gt;1 entre 500 y 2500 o <math>\geq 1</math> con más de 2500 copias) → Valganciclovir 900 mg/12h x14-21 días (y &gt; 7 d con PCR negativa). Después, una vez al día x 14-21d (si no hay EICH) o hasta que el paciente acabe la pauta de profilaxis que le corresponda.</b></p> <p><b>Si enfermedad por CMV</b> (documentada o sospechada grave) asociar <b>IGIV 500 mg/kg/48h</b> hasta resolución de los síntomas (o descartar enfermedad por CMV)</p>

**Tabla 4.9.3.** Otras medidas de soporte

<b>Indicaciones de G-CSF</b>	<p><b>Neupogen</b> desde el día + 7 hasta PMN &gt;1000 durante 3 días consecutivos o leucocitos &gt;10.000 un solo día.</p> <p>Dosis: si superficie corporal &lt;1,8 m<sup>2</sup> Neupogen 30, 1 vial/24h subcutáneo; si superficie corporal ≥1,8m<sup>2</sup> Neupogen 48, 1 vial/24h subcutáneo.</p> <p>Administrar G-CSF a demanda en la fase post-injerto para mantener PMN &gt;1000-1500 (sobre todo si infección previa o concomitante)</p> <p>Administrar G-CSF si PMN &lt;1500 por toxicidad de valganciclovir o ganciclovir. Si PMN &lt;500 → suspender valganciclovir o ganciclovir. Administrar foscarnet si toxicidad medular limitante que impida tratamiento precoz o de enfermedad por CMV con valganciclovir o ganciclovir.</p>
<b>Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos</b>	<p><b>Granisetron:</b> 1 amp de 3 mg IV cada 24 horas <b>solo los días en los que se administra la quimioterapia</b> (se pueden dar hasta 6 mg/día si es necesario). <b>Luego suspender.</b> Lorazepam 1mg cada 8 horas oral como adyuvante si quimioterapia de alto poder emetógeno. Si a pesar de esta pauta no se controlan los vómitos, se añadirá al tratamiento Dexametasona 4 mg IV antes de la quimioterapia pudiendo repetirse la dosis hasta un total de 4 mg/6 horas).</p>
<b>Profilaxis de la neutotoxicidad asociada a busulfán</b>	<p>Difenilhidantoina 100 mg/8 horas desde el día -7 al -1</p>

## 4.10. Definiciones

### 4.10.1. Injerto mieloide

Se definió como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) igual o superior a  $0,5 \times 10^9/L$  en 3 días consecutivos. El tiempo para el injerto mieloide se midió teniendo en cuenta el tiempo requerido para alcanzar primer día del injerto mieloide.

### 4.10.2. Injerto plaquetar

Se definió como un recuento absoluto de plaquetas igual o superior a  $20 \times 10^9/L$  sin requerir soporte de transfusiones en 7 días consecutivos. El tiempo para el injerto plaquetar se midió teniendo en cuenta el tiempo requerido para alcanzar primer día del injerto plaquetar.

### 4.10.3. Fallo de injerto

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante. El fallo secundario de injerto se definió como la pérdida de un injerto.

#### 4.10.4. Enfermedad injerto-contra-huésped aguda y crónica

Se adoptaron los criterios estándar para la definición y gradación de la EICH aguda y crónica.<sup>78,79,80</sup> En la Tabla 4.10.1, Tabla 4.10.2 y Tabla 4.10.3 se muestran los criterios clínicos por órganos, en la tabla Tabla 4.10.4 muestra la gradación global de la EICH aguda, y en la Tabla 4.10.5 los criterios clínicos para la clasificación de la EICH crónica.

**Tabla 4.10.1.** Estadio clínico de la EICH cutánea

Estadio	Criterio clínico
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total
++	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total
+++	Eritrodermia generalizada
++++	Descamación y bullas

**Tabla 4.10.2.** Estadio clínico de la EICH intestinal

Estadio	Criterio clínico
+	Diarrea entre 500-1000 ml/d o náuseas persistentes
++	Diarrea entre 1000-1500 ml/d
+++	Diarrea mayor de 1500 ml/d
++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo

**Tabla 4.10.3.** Estadio clínico de la EICH hepática

Estadio	Criterio clínico
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg /dl
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg /dl
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg /dl
++++	Bilirrubina mayor de 15 mg /dl

**Tabla 4.10.4.** Grados de EICH aguda global

Grado global	Cutáneo	Hepático	Gastrointestinal	Afectación del estado general
Grado 0	0	0	0	0
Grado I	+ /+++	0	0	0
Grado II	+ /+++	+	+	+
Grado III	++ /+++	++ /+++	++ /+++	++
Grado IV	++ /++++	++ /++++	++ /++++	+++

**Tabla 4.10.5.** Clasificación de la EICH crónica según criterios clásicos

Extensión	Criterios
<b>Limitada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea limitada y/o</li> <li>• Disfunción hepática debida a EICH crónica</li> </ul>
<b>Extensa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación cutánea generalizada o</li> <li>• Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICH crónica, y al menos uno de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis.</li> <li>2. Afectación ocular test de Schimer &lt; de 5 m</li> <li>3. Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial</li> <li>4. Afectación de cualquier otro órgano diana</li> </ol> </li> </ul>

#### 4.10.5. Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante

El estado de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó del siguiente modo:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda, linfoma o síndrome mielodisplásico (SMD) en primera remisión completa (RC1), leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica y anemia refractaria no tratada.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda, linfoma o SMD en segunda o superior remisión completa, LMC en segunda fase crónica o fase acelerada.
- Estadio avanzado: leucemia aguda y linfoma refractario o en recaída, LMC en crisis blástica y anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) no tratada.

#### 4.10.6. Recolección, almacenamiento y gestión de los datos

Los datos referentes a los pacientes sometidos a cualquier modalidad de TPH, así como los referentes a los detalles del procedimiento, las complicaciones, la evolución y los resultados de una serie de 'end points' predeterminados fueron prospectivamente recogidos en una serie de formularios tomando como base los diseñados por el EBMT, Eurocord e IBMTR, con una ampliación de algunos datos adicionales que responden a intereses investigacionales específicos de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe. Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office®). Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico.

#### 4.11. Análisis estadístico

La probabilidad de injerto, mieloide y plaquetar, de EICH, aguda y crónica, de mortalidad sin recaída (MSR) y de recaída se calcularon mediante el método de incidencia acumulativa (riesgo competitivo).<sup>81,82</sup> Para el análisis de la incidencia acumulativa, se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) para el injerto

mieloide y plaquetar, la muerte precoz o realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; b) para la EICH aguda, la muerte antes del día 100 ; c) para la EICH crónica, la muerte si haber desarrollado EICH crónica; d) para la MSR, la recaída; y e) para la recaída, la muerte sin recaída previa. El análisis actuarial se hizo mediante el método de Kaplan-Meier,<sup>83</sup> y para comparaciones las pruebas de log-rank.<sup>84</sup> La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue calculada desde la fecha del trasplante, mientras que la recaída y la muerte en RC fueron consideradas eventos no censurados (“uncensored”), cualquiera que ocurriese primero. El seguimiento de los pacientes para el presente estudio fue actualizado el 1 de febrero de 2012.

Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en la Tabla 4.11.1:

**Tabla 4.11.1.** Variables pretrasplante incluidas en los estudios de factores pronósticos de los diferentes eventos

Paciente	Donante/Receptor	Celularidad	Procedimiento
Edad	Compatibilidad HLA	Tiempo de almacenamiento de la unidad de SCU	Año del trasplante
Sexo	Compatibilidad KIR	Viabilidad celular	Régimen de acondicionamiento
Peso	Compatibilidad ABO	CNT antes de la congelación	Profilaxis de la EICH
Diagnóstico	Sexo donante – receptor	CNT infundidas	
Fase de la enfermedad		Células CD34 <sup>+</sup> antes de la congelación	
Trasplante autólogo previo		Células CD34 <sup>+</sup> infundidas	
Serología a CMV del receptor		CFU-GM antes de la congelación	
		CFU-GM infundidas	

**CMV** = citomegalovirus; **HLA** = human leukocyte antigen; **KIR** = killer cell immunoglobulin-like receptor; **SCU** = sangre de cordón umbilical; **CNT** = celularidad nucleada total; **CFU-GM** = colony-forming unit granulocyte-macrophage; **EICH** = enfermedad injerto-contra-huésped

Las variables continuas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante. Para la incidencia acumulativa, los puntos de corte que se probaron fueron el primer cuartil, la mediana y el tercer cuartil de cada variable continua. En cambio, para el análisis actuarial según el método de Kaplan-Meier, el mejor corte se estableció con el método ‘Maximally Selected Rank Statistics’ de Hothorn.<sup>85</sup> Las variables con un valor de  $P < 0.10$  para cada ‘end point’ fueron incluidas en los análisis



multivariantes usando el método de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (observaciones incompletas)<sup>86</sup> o el método de Fine and Gray<sup>87</sup> para la incidencia acumulativa. El análisis estadístico se realizó usando el lenguaje y entorno de programación R version 2.13.2,<sup>88</sup> usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, , Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2.



## **5.RESULTADOS**



## 5.1. Serie global

### 5.1.1. Características de los pacientes

En la Tabla 5.1.1 se muestran las características de los 199 pacientes adultos que recibieron un TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe desde mayo de 1997 a diciembre de 2010.

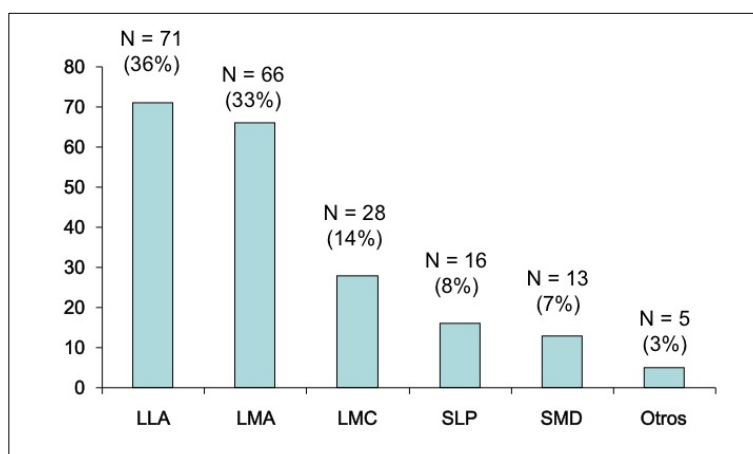
**Tabla 5.1.1.** Características basales de los pacientes sometidos a TSCU mieloablativo (serie global)\*

<b>Número de pacientes</b>	199
<b>Edad, años</b>	
Mediana	33
Extremos	15 – 52
<b>Grupos de edad, n (%)</b>	
15 – 20	25 (13)
21 – 30	56 (28)
31 – 40	59 (30)
41 – 50	55 (28)
> 50	4 (2)
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	122 (61)
Mujer	77 (39)
<b>Peso, kg</b>	
Mediana	71
Extremos	37 – 112
<b>Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Precoz	88 (44)
Intermedio	51 (26)
Avanzado	60 (30)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia linfoblástica aguda	71 (36)
Leucemia mieloblástica aguda	66 (33)
Leucemia mieloide crónica	28 (14)
Síndrome mielodisplásico	13 (7)
Síndrome linfoproliferativo crónico o linfoma	16 (8)
Otros	5 (3)
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	24 (12) <sup>1</sup>
<b>Estado serológico del receptor a citomegalovirus, n (%)</b>	
Positivo	155 (78)
Negativo	44 (22)

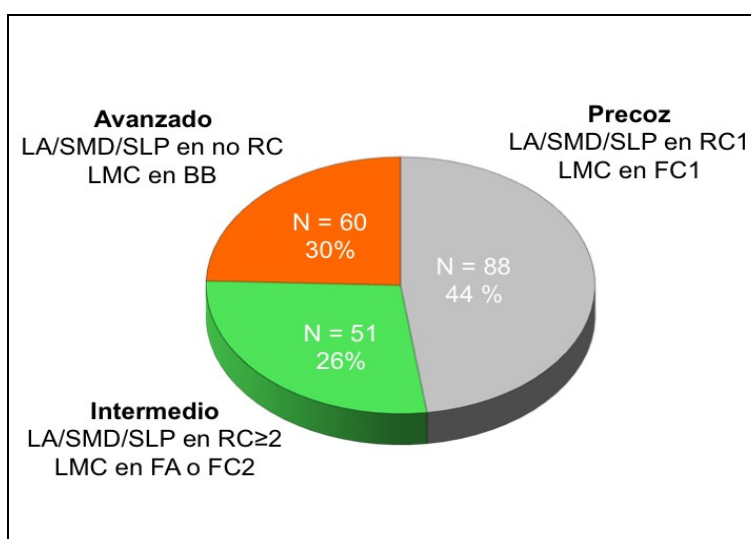
Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

<sup>1</sup> Dos pacientes habían recibido 2 trasplantes autólogos

Brevemente, la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue 33 años (extremos, 15 – 52), de los que 77 (39%) fueron mujeres. La distribución de enfermedades y su estado en el momento del trasplante se muestran en la Figura 5 y Figura 5, respectivamente. El TSCU se realizó en 24 pacientes que habían recaído tras un TPH autólogo. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del presente análisis fue 60 meses (extremos, 12 – 159).



**Figura 5.** Distribución de las enfermedades de los pacientes sometidos a TSCU



**Figura 6.** Estadio de la enfermedad en el momento del TSCU

### 5.1.2. Características de las unidades de SCU y del procedimiento del trasplante

La procedencia de las unidades de SCU se muestra en la Tabla 5.1.2. Los bancos de unidades de cordón umbilical de Barcelona y New York fueron los suministradores preferentes de las unidades con 27% y 15%, respectivamente.

**Tabla 5.1.2.** Procedencia de las unidades de SCU

<b>País</b>	<b>N (%)</b>
<b>España</b>	67 (34)
Barcelona	54 (27)
Otros	13 (7)
<b>USA</b>	59 (30)
New York	29 (15)
Saint Louis	14 (7)
Otros	16 (8)
<b>Francia</b>	19 (10)
<b>Australia</b>	18 (9)
<b>Alemania</b>	9 (5)
Dusseldorf	9 (5)
<b>Italia</b>	15 (8)
Milán	11 (6)
Otros	4 (2)
<b>Otros</b>	16 (8)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

En la Tabla 5.1.3 se muestran el grado de compatibilidad al sistema HLA y ABO, la incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor. Excepto 10 pacientes (5%) que recibieron una unidad de SCU totalmente compatible, los restantes 189 pacientes recibieron una unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1 y 2 de 6 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 54 (27%) y 134 (67%) pacientes, respectivamente. Casi una cuarta parte de los pacientes (24%) recibieron unidades de SCU con una incompatibilidad mayor al sistema ABO.

**Tabla 5.1.3.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor

	N (%)
<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)<sup>1</sup></b>	
6 de 6	10 (5)
5 de 6	54 (27)
4 de 6	134 (67)
3 de 6	1 (.5)
<b>Grado de incompatibilidad ABO, no. (%)</b>	
Mayor	47 (24)
Menor	56 (28)
Ninguna	95 (48)
<b>Emparejamiento de sexo donante – receptor, n (%)</b>	
Hombre – Hombre	60 (30)
Hombre – Mujer	35 (18)
Mujer – Hombre	62 (31)
Mujer – Mujer	42 (21)
<b>Incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped, n (%)</b>	
Sí	53 (35)
No	100 (65)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

HLA = human leukocyte antigen; KIR = killer cell immunoglobulin-like receptor

En la Tabla 5.1.4 se muestra la actividad trasplantadora en diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 5.1.4.** Características de las unidades de SCU, regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH

<b>Año del trasplante, n (%)</b>	
1997 – 2000	21 (11)
2001 – 2005	58 (29)
2006 – 2010	120 (60)
<b>Régimen de acondicionamiento,<sup>1</sup> n (%)</b>	
TT + BU + CY + ATG	72 (36)
TT + BU + FLU + ATG <sup>2</sup>	127 (64)
<b>Profilaxis de la enfermedad injerto-contra-huésped,<sup>2</sup> n (%)</b>	
Ciclosporina A + Prednisona (Largo)	118 (59)
Ciclosporina A + Prednisona (Corto)	13 (7)
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	68 (34)

\* Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

TT = tiotepa; BU = busulfán; CY = ciclofosfamida; FLU = fludarabina; ATG = globulina antitumoral

<sup>1</sup> Detalles de los acondicionamientos se muestran en el párrafo 4.6 de la sección 'Pacientes y Métodos'.

<sup>2</sup> Detalles de la profilaxis de la EICH se muestran en el párrafo 4.7 de la sección 'Pacientes y Métodos'.



En la Tabla 5.1.5 se muestra el tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU.

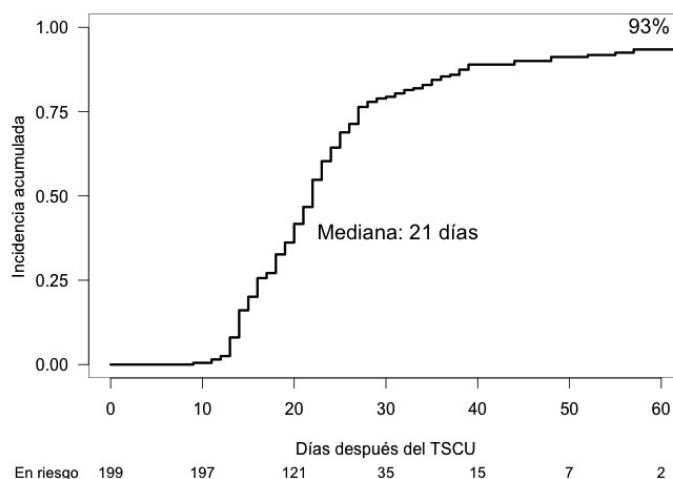
**Tabla 5.1.5.** Tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU

<b>Tiempo de almacenamiento de la unidad de SCU, meses</b>	
Mediana	38
Extremos	2 – 212
<b>Viabilidad celular</b>	
Mediana	68
Extremos	35 – 93
<b>Número de células nucleadas antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2,9
Extremos	1,4 – 7,5
<b>Número de células nucleadas infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2,4
Extremos	1,0 – 5,9
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,6
Extremos	0,2 – 6,7
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> infundidas, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,3
Extremos	0,09 – 21,6 <sup>1</sup>
<b>Número de CFU-GM antes de la congelación, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 130)</b>	
Mediana	2
Extremos	0 – 69
<b>Número de CFU-GM infundidas, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 177)</b>	
Mediana	2,4
Extremos	0 – 142

<sup>1</sup> Un paciente en un ensayo clínico (StemEx)

### 5.1.3. Injerto mieloide

Siete pacientes murieron entre los días 9 y 49 después del TSCU sin evidencia de injerto mieloide. Ocho pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto. De éstos, 5 pacientes recibieron un segundo TPH como rescate (3 TPH de donante familiar haploidéntico y 2 TSCU), lográndose prendimiento hematopoyético en 3 pacientes (2 TPH haploidénticos y 1 TSCU). Dos de los 8 pacientes murieron de infección y 1 paciente no injertó por persistencia de enfermedad. Los restantes 184 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 21 días (extremos, 9 – 57). La incidencia acumulativa de injerto mieloide a los 57 días fue del 93% (Figura 7). Todos los pacientes con injerto mieloide mostraron un quimerismo completo. Tres pacientes con recuperación de neutrófilos los días +14, +20 y +23 perdieron posteriormente el injerto los días +29, +40 y +35, respectivamente.<sup>1</sup>



**Figura 7.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de la serie global

En la Tabla 5.1.6 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto mieloide. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto mieloide fueron:

- Estadio de la enfermedad en el momento del trasplante (P = 0,003). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una recuperación mieloide más desfavorable.

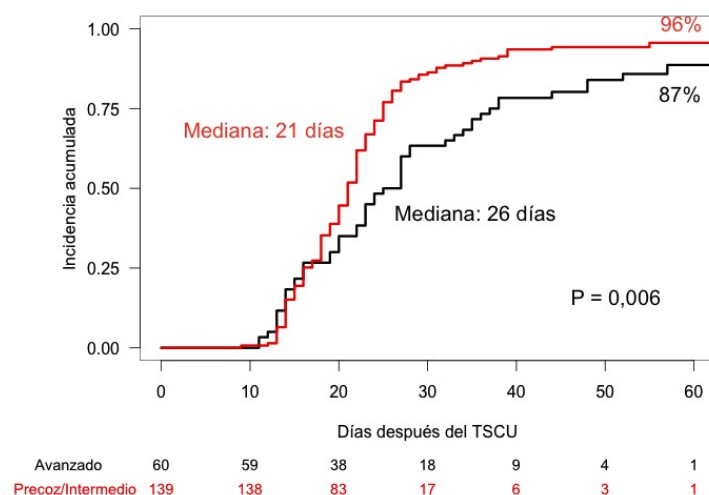
<sup>1</sup> LLA, MMM, LLA

- Dosis de células CD34+ infundidas ( $P = 0,0002$ ). Esta variable mostró su mayor peso en la ecuación de regresión cuando fue tratada como una variable continua. No obstante, la tabla muestra que el corte con mayor significación estadística hallado en el análisis univariante fue  $9,5 \times 10^6$ , teniendo una mayor demora en el injerto los pacientes que recibieron una unidad de cordón con un número de células CD34+ más bajo.
- Dosis de CFU-GM infundidas en el producto de infusión por kg de peso del paciente ( $P < 0,0001$ ), teniendo una mayor demora en el injerto los pacientes que recibieron dosis inferior a  $4,5 \times 10^4/\text{kg}$ .

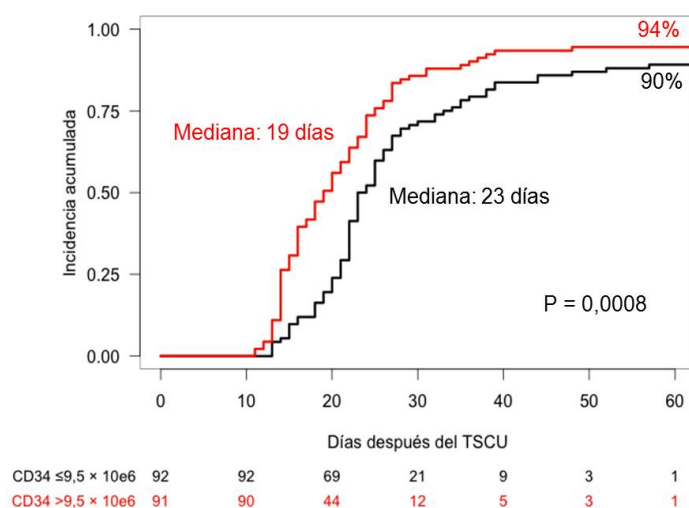
**Tabla 5.1.6.** Análisis univariante y multivariante de injerto mieloide de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante			Análisis multivariante	
		Mediana (días)	% CI (60 días)	P	HR (95% IC)	P
Estadio de la enfermedad al TSCU	Avanzado	21 vs 26	96 vs 87	0,006	0,618 (0,451 – 0,848)	0,003
Diagnóstico de la enfermedad	No LA	21 vs 24	95 vs 88	0,008		
Serología CMV	Positivo	19 vs 22	100 vs 91	0,002		
CNT infundidas	$<22 \times 10^8$	18 vs 22	96 vs 91	0,02		
CNT infundidas por kg de peso	$<3,2 \times 10^7$	18 vs 22	96 vs 91	0,03		
CD34 antes de congelación	$<14 \times 10^6$	18 vs 22	96 vs 92	0,007		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$<1,6 \times 10^5$	20 vs 22	96 vs 90	0,01		
CD34 infundidas	$<9,5 \times 10^6$	19 vs 23	94 vs 90	0,0008	1,012 (1,006 – 1,018)	0,0002
CD34 infundidas por kg de peso	$<2 \times 10^5$	19 vs 23	91 vs 93	$<0,0001$		
CFU-GM antes de congelación	$<14 \times 10^4$	20 vs 22	99 vs 90	0,07		
CFU-GM antes de congelación por kg de peso	$<2 \times 10^4$	20 vs 22	99 vs 90	0,09		
CFU-GM infundidas	$<30 \times 10^4$	17 vs 22	98 vs 90	$<0,0001$		
CFU-GM infundidas por kg de peso	$<4,5 \times 10^4$	17 vs 23	98 vs 90	$<0,0001$	0,493 (0,362 - 0,671)	$<0,0001$

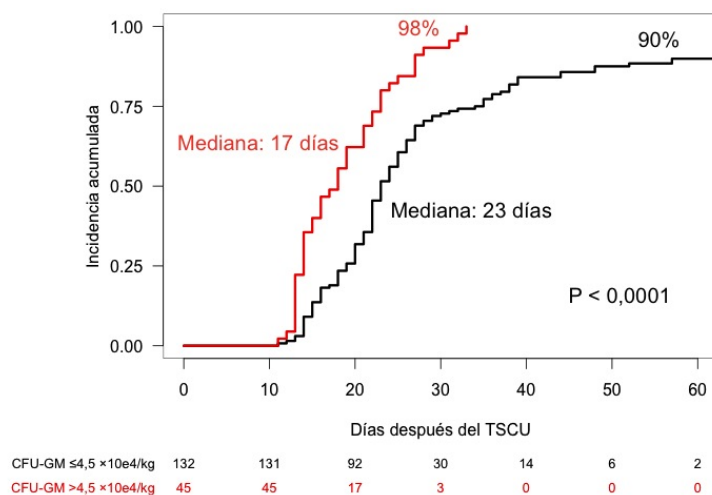
La Figura 8, la Figura 9 y la Figura 10 muestran la incidencia acumulativa del injerto mieloide según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 8.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de la serie global según el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU



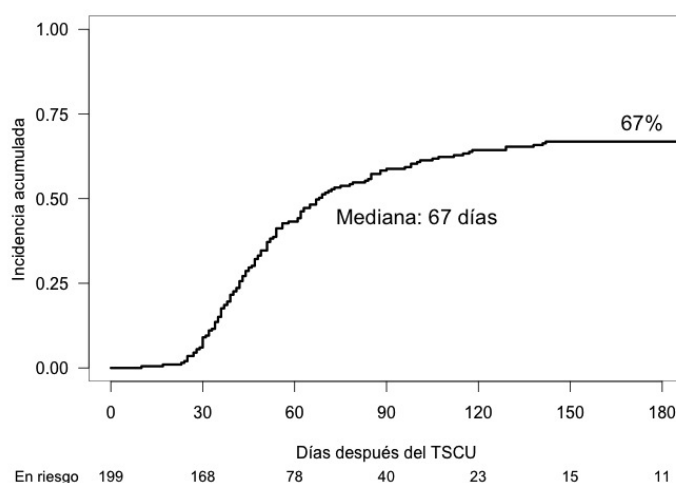
**Figura 9.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de la serie global según la celularidad CD34 por kg de peso del receptor



**Figura 10.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de la serie global según la CFU-GM por kg de peso del receptor

#### 5.1.4. Injerto plaquetar

Cincuenta y cinco pacientes murieron entre los días 9 y 306 después del TSCU sin evidencia de injerto plaquetar. Diez pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto plaquetar (8 tras un fallo primario de injerto mieloide y 2 tras un fallo secundario). Los restantes 134 pacientes tuvieron un injerto plaquetar en una mediana de tiempo de 67 días (extremos, 10 - 188). La incidencia acumulativa de injerto plaquetar a los 100 y 188 días fue del 61% y 67%, respectivamente (Figura 11).



**Figura 11.** Incidencia acumulativa de injerto plaquetar de la serie global

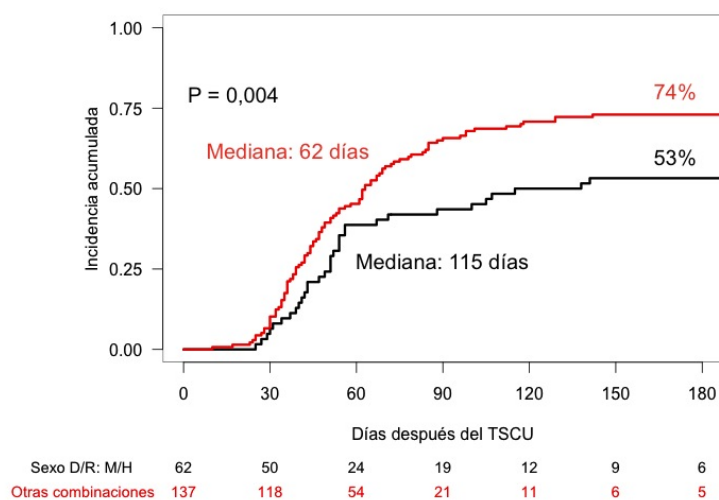
En la Tabla 5.1.7 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto plaquetar. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto plaquetar fueron:

- La relación del sexo del donante y del receptor ( $P = 0,004$ ). Los pacientes de sexo masculino que recibieron una unidad de cordón umbilical de donante de sexo femenino tuvieron un injerto plaquetar más desfavorable.
- Estadio de la enfermedad en el momento del al trasplante ( $P = 0,0009$ ). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una recuperación plaquetar más desfavorable.

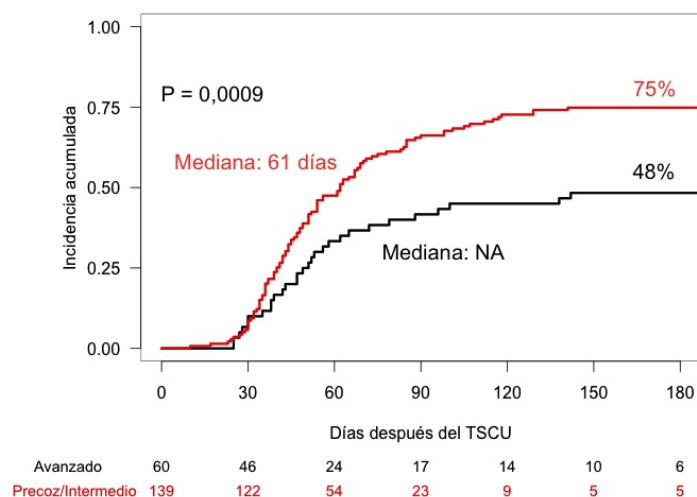
**Tabla 5.1.7.** Análisis univariante y multivariante de injerto plaquetar de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante			Análisis multivariante	
		Mediana (días)	% CI (180 días)	P	HR (95% IC)	P
Sexo D/R	M/H	62 vs 115	74 vs 53	0,007	0,560 (0,376 – 0,835)	0,004
Estadio de la enfermedad al TSCU	Avanzado	61 vs NA	75 vs 48	0,001	0,484 (0,316 – 0,743)	0,0009
Diagnóstico	No LA	55 vs 129	74 vs 50	0,002		
TPH autólogo previo	Sí	64 vs 129	69 vs 50	0,06		
Acondicionamiento	Linfoglobulina	57 vs 141	70 vs 50	0,008		
Acondicionamiento	Busulfán oral	55 vs 141	71 vs 51	0,004		
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	53 vs 106	72 vs 57	0,005		
Profilaxis EICH	Prednisona	47 vs 87	74 vs 63	0,006		
CNT infundidas	$<14 \times 10^8$	61 vs 104	68 vs 59	0,07		
CNT infundidas por kg de peso	$<3,2 \times 10^7$	46 vs 84	71 vs 64	0,09		
CD34 antes de congelación	$<8 \times 10^6$	55 vs 104	72 vs 56	0,02		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$<1,1 \times 10^5$	54 vs 97	71 vs 60	0,04		
CD34 infundidas	$<5,5 \times 10^6$	61 vs 111	69 vs 56	0,03		
CD34 infundidas por kg de peso	$<0,8 \times 10^5$	62 vs 105	69 vs 56	0,04		
CFU-GM antes de congelación	$<14 \times 10^4$	55 vs 84	78 vs 60	0,02		

La Figura 12 y la Figura 13 muestran la incidencia acumulada del injerto plaquetar según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 12.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar de la serie global según la relación del sexo del donante y del receptor



**Figura 13.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar de la serie global según el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU



### 5.1.5. EICH

#### EICH aguda global

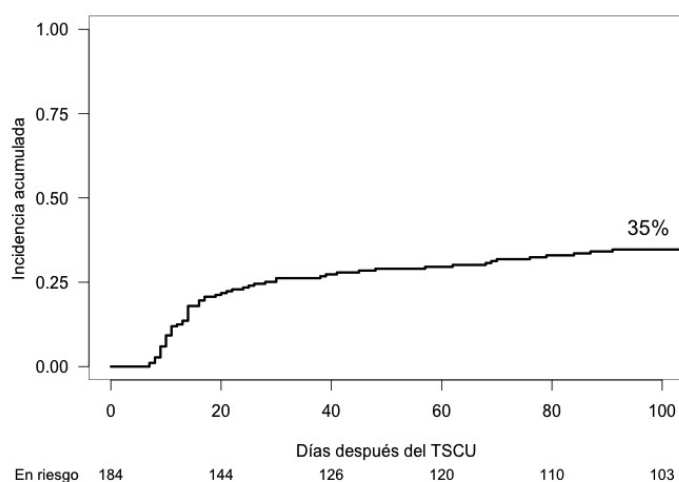
Ciento dieciocho de 184 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda fue de 15 días (extremos, 6 – 124). En la Tabla 5.1.8 se muestran los episodios de EICH aguda por grados y localización.

**Tabla 5.1.8.** Grado y localización de la EICH aguda en la serie global

Localización	Total n (%)	Grado I n (%)	Grado II n (%)	Grado III n (%)	Grado IV n (%)
Cutánea	109 (59)	52 (28)	44 (24)	10 (5)	3 (2)
Gastrointestinal	40 (22)	20 (11)	9 (5)	3 (2)	8 (4)
Hepática	46 (25)	14 (8)	7 (4)	10 (5)	13 (7)
Global	118 (64)	54 (29)	25 (14)	23 (13)	16 (9)

#### EICH aguda grado II-IV

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado II a IV fue de 14 días (extremos, 7 – 91). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV a los 100 días fue del 35% (Figura 14).



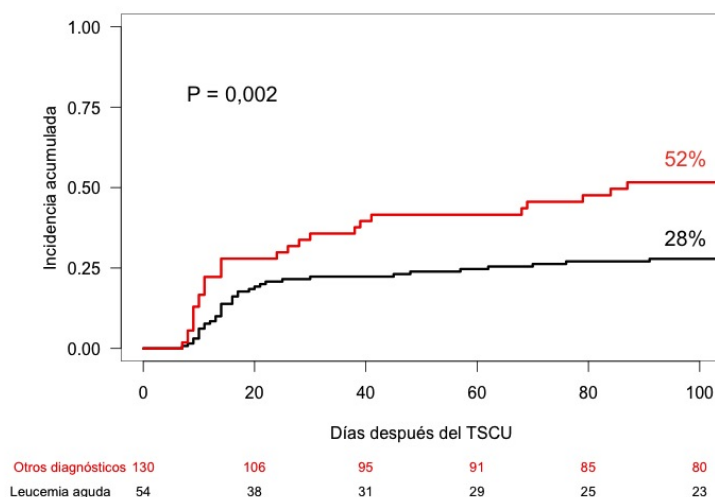
**Figura 14.** Incidencia acumulativa de EICH grado II-IV de la serie global

En la Tabla 5.1.9 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

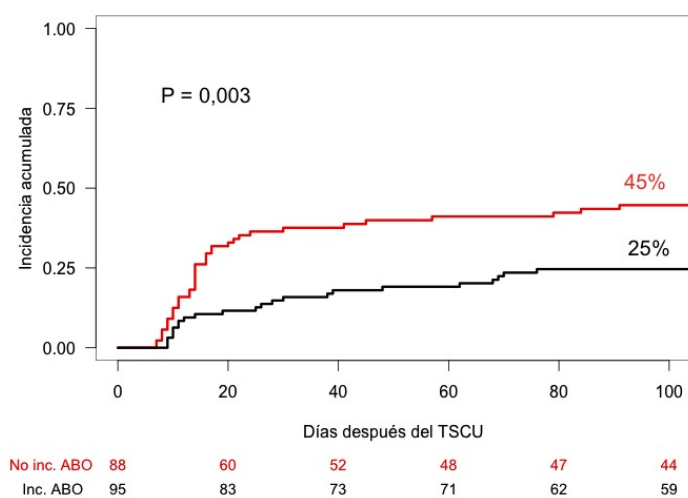
- Diagnóstico de la enfermedad subyacente (P = 0,02). Los pacientes con leucemia aguda tuvieron un riesgo menor de desarrollar EICH aguda grado II-IV que los pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas.
- Tipo de incompatibilidad al sistema ABO entre donante y receptor (P = 0,02). Los pacientes con una perfecta compatibilidad tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado II-IV que los pacientes con incompatibilidad menor o mayor al sistema ABO.
- Tipo de acondicionamiento al trasplante (P = 0,0003). Los pacientes que recibieron un acondicionamiento al trasplante conteniendo linfoglobulina tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado II-IV que los pacientes que recibieron timoglobulina.

**Tabla 5.1.9.** Análisis univariante y multivariante de EICH aguda grado II-IV en la serie global

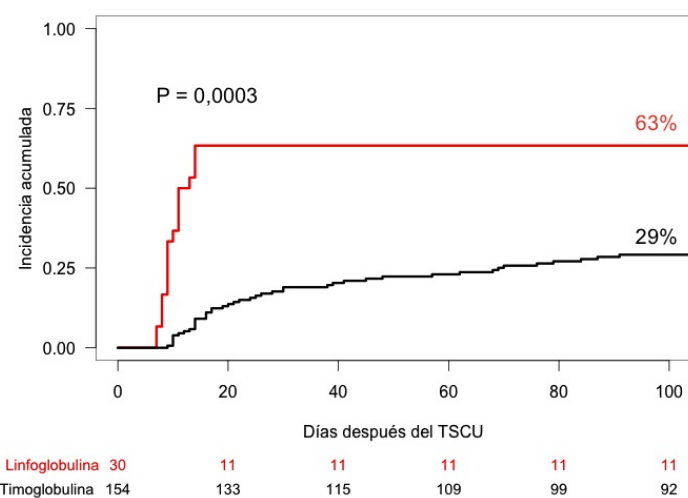
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Diagnóstico de la enfermedad	No LA	28 vs 52	0,002	1,92 (1,14 – 3,23)	0,02
Incompatibilidad ABO	No	25 vs 45	0,003	1,87 (1,09 – 3,21)	0,02
Acondicionamiento	Linfoglobulina	29 vs 63	<0,0001	3,15 (1,7 – 5,86)	0,0003
Acondicionamiento	Busulfán oral	29 vs 55	<0,0001		
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	30 vs 44	0,007		
CD34 antes de congelación por kg de peso	<2,2 × 10 <sup>5</sup>	23 vs 38	0,1		
CD34 infundidas	<13 × 10 <sup>6</sup>	22 vs 40	0,04		
CD34 infundidas por kg de peso	<2 × 10 <sup>5</sup>	21 vs 40	0,04		
CFU-GM antes de congelación	<27 × 10 <sup>4</sup>	22 vs 41	0,08		



**Figura 15.** Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de la serie global según la enfermedad subyacente



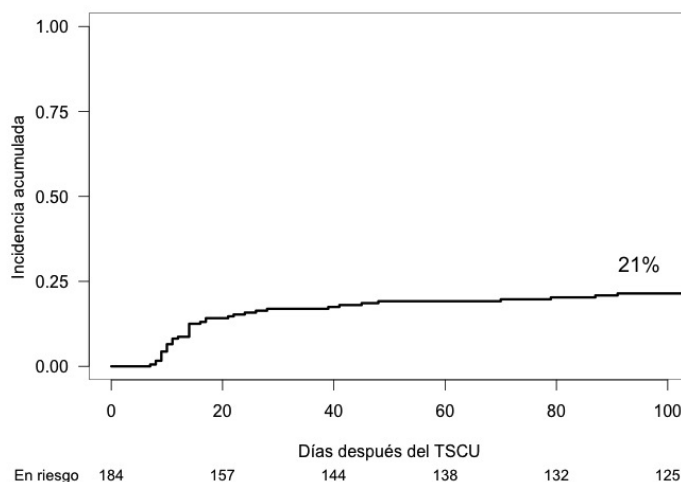
**Figura 16.** Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de la serie global según el tipo de incompatibilidad ABO



**Figura 17.** Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de la serie global según el tipo de globulina antitímocítica

### **EICH aguda grado III-IV**

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado III a IV fue de 14 días (extremos, 7 – 91). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV a los 100 días fue del 21% (Figura 18).



**Figura 18.** Incidencia acumulativa de EICH grado III-IV de la serie global

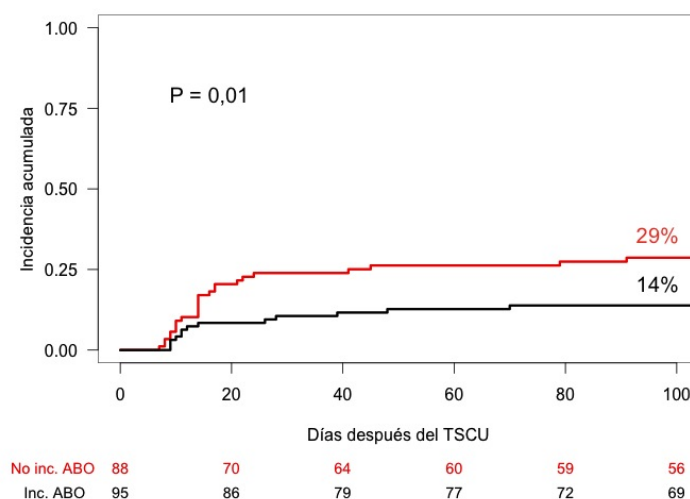
En la Tabla 5.1.10 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de incompatibilidad al sistema ABO entre donante y receptor (P = 0,02). Los pacientes con una perfecta compatibilidad tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado III-IV que los pacientes con incompatibilidad menor o mayor al sistema ABO.

**Tabla 5.1.10.** Análisis univariante y multivariante de EICH aguda grado III-IV en la serie global

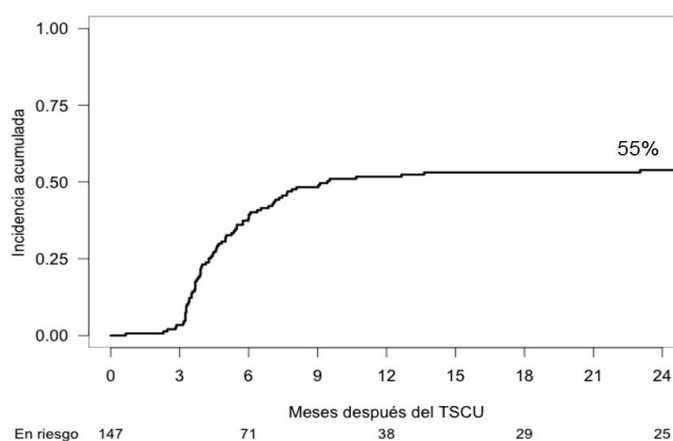
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	14 vs 26	0,06		
Diagnóstico de la enfermedad	No LA	17 vs 32	0,02		
Incompatibilidad ABO	No	14 vs 29	0,01	2,22 (1,16 – 4,24)	0,02
Acondicionamiento	Linfoglobulina	18 vs 40	0,002		
Acondicionamiento	Busulfán oral	19 vs 32	0,04		
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	18 vs 28	0,04		

La Figura 19 muestran la incidencia acumulada de EICH grado III-IV según la más discriminante distribución de la única variable que entró en el modelo de regresión.

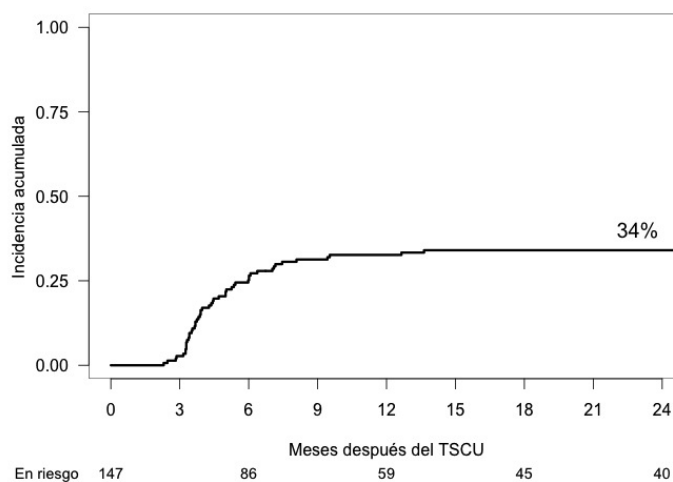
**Figura 19.** Incidencia acumulada de EICH grado III-IV de la serie global según el tipo de incompatibilidad ABO

### EICH crónica

Ochenta de 147 pacientes en riesgo desarrollaron EICH crónica. La mediana de tiempo para desarrollar EICH crónica fue de 138 días (extremos, 70 – 895). De los 80 pacientes con EICH crónica, 30 fueron limitadas y 50 extensas. La incidencia acumulada de EICH crónica global y EICH crónica extensa a los 2 años fueron 55% y 34%, respectivamente (Figura 20 y Figura 21).



**Figura 20.** Incidencia acumulada de EICH crónica de la serie global



**Figura 21.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global

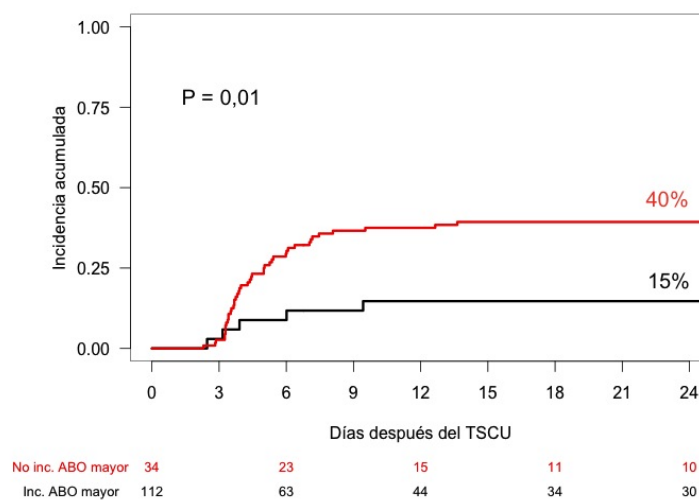
En la Tabla 5.1.11 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH crónica extensa. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Tipo de incompatibilidad al sistema ABO entre donante y receptor (P = 0,03). Los pacientes con una perfecta compatibilidad o con una incompatibilidad menor al sistema ABO tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH crónica extensa que los pacientes con una incompatibilidad mayor.
- Dosis de células CD34+ infundidas por kg de peso del receptor (P = 0,0008). Los pacientes que recibieron una dosis  $<0,8 \times 10^5$  tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH crónica extensa que los pacientes en los que se infundió una dosis de células CD34+ mayor.

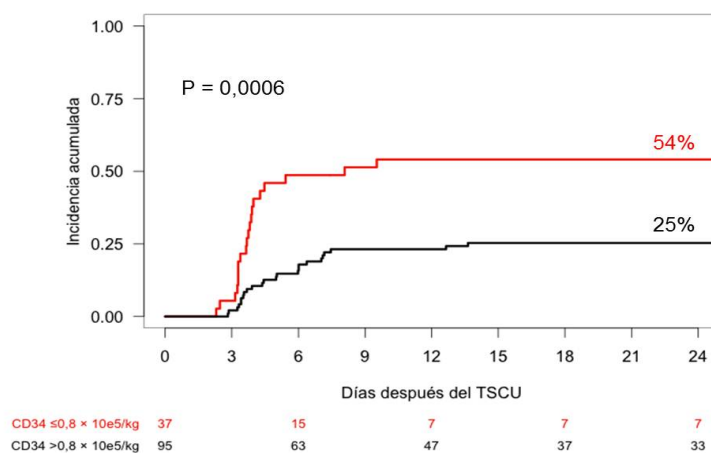
**Tabla 5.1.11.** Análisis univariante y multivariante de EICH crónica extensa en la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (3 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>30	27 vs 41	0,08		
Diagnóstico de la enfermedad	No LA	30 vs 45	0,07		
Incompatibilidad ABO	No mayor	15 vs 40	0,01	2,87 (1,13– 7,28)	0,03
Acondicionamiento	Linfoglobulina	31 vs 52	0,04		
Acondicionamiento	Busulfán oral	31 vs 48	0,08		
CD34 antes de congelación	$<8 \times 10^6$	30 vs 50	0,02		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$<1,6 \times 10^5$	26 vs 41	0,05		
CD34 infundidas	$<5,5 \times 10^6$	28 vs 50	0,01		
CD34 infundidas por kg de peso	$<0,8 \times 10^5$	25 vs 54	0,0006	2,76 (1,53 – 4,99)	0,0008
CFU-GM antes de congelación	$<27 \times 10^4$	21 vs 41	0,07		
CFU-GM antes de congelación por kg de peso	$<4 \times 10^4$	22 vs 40	0,07		

La Figura 22 y la Figura 23 muestran la incidencia acumulada de EICH crónica extensa según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 22.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según el tipo de incompatibilidad ABO

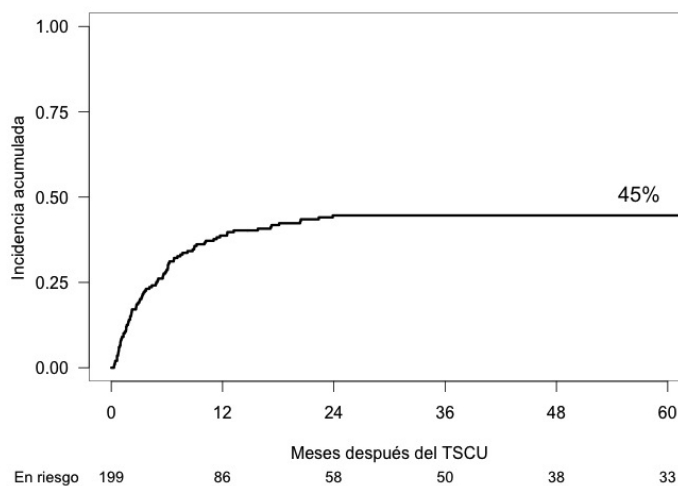


**Figura 23.** Incidencia acumulada de EICH crónica extensa de la serie global según la celularidad CD34 por kg de peso del receptor



### 5.1.6. Mortalidad sin recaída

Noventa pacientes murieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 106 días después del trasplante (extremos, 9 – 3930). La incidencia acumulativa de MSR al día 100 y a los 5 años fue 19% y 45%, respectivamente (Figura 24).



**Figura 24.** Incidencia acumulativa de mortalidad sin recaída de la serie global

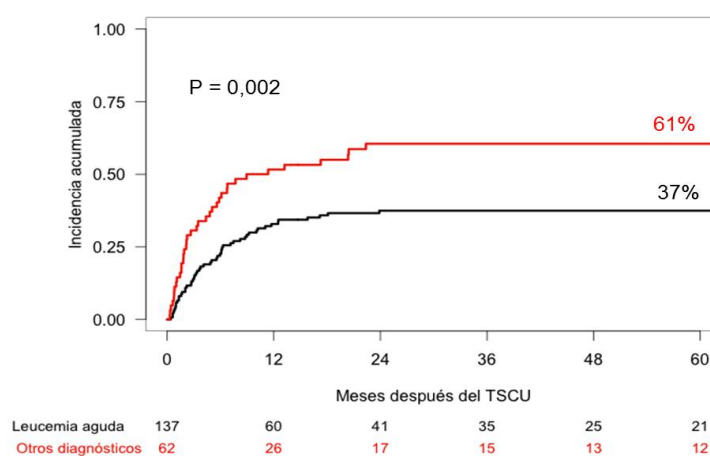
En la Tabla 5.1.12 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de MSR. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Diagnóstico de la enfermedad subyacente ( $P = 0,001$ ). Los pacientes con leucemia aguda tuvieron un riesgo menor de MSR que los pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas.

**Tabla 5.1.12.** Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída en la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>30	36 vs 51	0,03		
Estadio de la enfermedad al TSCU	Avanzado	41 vs 53	0,03		
Diagnóstico de la enfermedad	No LA	37 vs 61	0,002	1,97 (1,3 – 2,99)	0,001
TPH autólogo previo	Sí	41 vs 71	0,003		
Incompatibilidad ABO	No menor	32 vs 49	0,04		
Acondicionamiento	Busulfán oral	42 vs 54	0,06		
CFU-GM antes de congelación por kg de peso	$<1 \times 10^4$	41 vs 57	0,09		

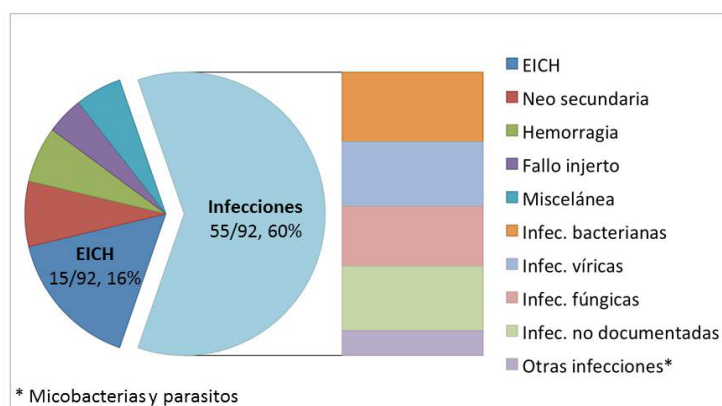
La Figura 25 muestra la incidencia acumulada de MSR según la más discriminante distribución de la única variable que entró en el modelo de regresión.

**Figura 25.** Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída de la serie global según la enfermedad subyacente

### 5.1.7. Causas de muerte

Del total de 136 pacientes que murieron, 44 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 92 por alguna de las siguientes causas (Figura 26): infección (n = 55), EICH aguda (n = 9) o crónica (n = 6), neoplasia secundaria (n = 7) (5 enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr y 2 LMA de origen en las células de donante), hemorragia (n = 6), fallo primario de injerto (n = 4), síndrome de obstrucción sinusoidal (n = 2), eventos neurológicos no filiados (n = 2) y microangiopatía trombótica (n = 1).

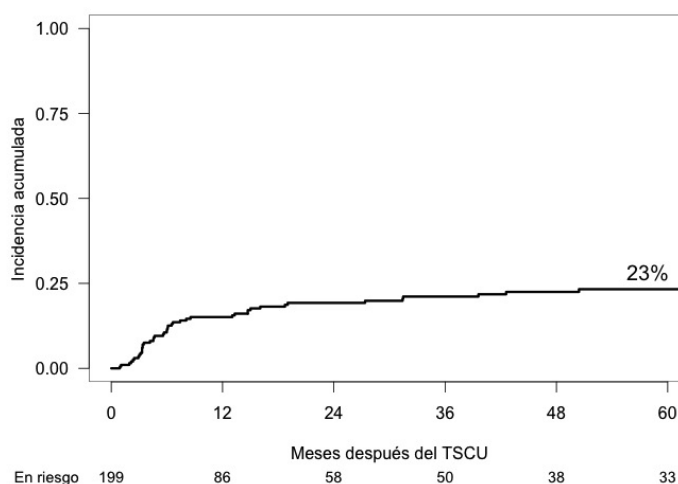
Los microorganismos aislados en las muertes de causa infecciosa fueron: 14 infecciones bacterianas (5 por *A. baumannii*, 5 por *S. maltophilia*, 2 por *P. aeruginosa*, 1 por *E. cloacae* y 1 por *S. aureus*), 13 infecciones virales (9 por CMV, 2 por adenovirus, 1 VRS y 1 VHH-6), 12 infecciones por hongos (11 por *Aspergillus* y 1 por *C. krusei*), 3 infecciones por micobacterias (2 por *M. tuberculosis* y 1 por *M. avium*), 1 leishmaniasis, 1 toxoplasmosis, y 13 infecciones clínicas no documentadas microbiológicamente.



**Figura 26.** Causas de muerte sin recaída en la serie global

### 5.1.8. Recaídas

Cuarenta y cuatro pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 6 meses (extremos, 0,9 – 50,4). La incidencia acumulativa de recaída a los 5 años fue de 23% (Figura 27).



**Figura 27.** Incidencia acumulativa de recaída de la serie global

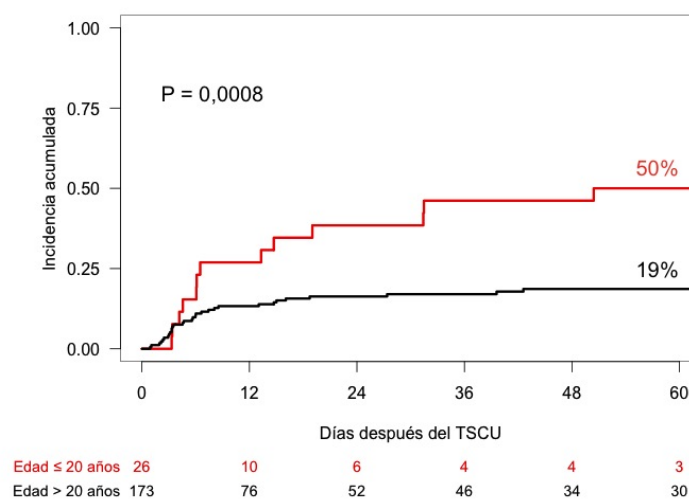
En la Tabla 5.1.13 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de recaída. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Edad del paciente ( $P = 0,002$ ). Los pacientes con edad inferior a 20 años tuvieron un riesgo mayor de recaída que los pacientes mayores.
- Diagnóstico de la enfermedad subyacente ( $P = 0,002$ ). Los pacientes con leucemia aguda tuvieron un riesgo mayor de recaída que los pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas.

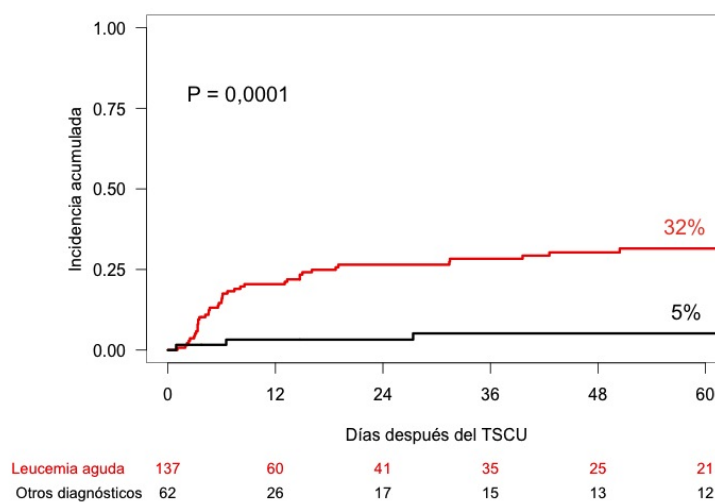
**Tabla 5.1.13.** Análisis univariante y multivariante de recaída de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	17 vs 27	0,06		
Edad	<20	19 vs 50	0,0008	2,62 (1,42 – 4,81)	0,002
Diagnóstico de la enfermedad	LA	5 vs 32	0,0001	6,51 (2,01 – 21,07)	0,002
TPH autólogo previo	No	8 vs 25	0,07		
Acondicionamiento	Timoglobulina	13 vs 25	0,01		
Acondicionamiento	Busulfán IV	14 vs 26	0,09		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$>1,6 \times 10^5$	18 vs 30	0,08		

La Figura 28 y la Figura 29 muestran la incidencia acumulada de recaída según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



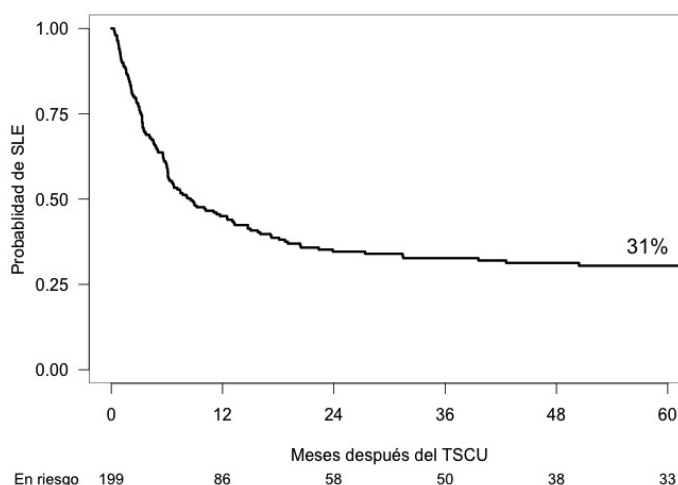
**Figura 28.** Incidencia acumulada de recaída de la serie global según la edad del receptor



**Figura 29.** Incidencia acumulada de recaída de la serie global según enfermedad subyacente

### 5.1.9. Supervivencia libre de enfermedad

Sesenta y cinco pacientes permanecían vivos y libres de recaída a una mediana de tiempo post-TSCU de 64 meses (extremos, 12 – 157). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se alcanzó a los 8 meses. La SLE estimada a 1, 3 y 5 años fue de 44% (95% IC, 38 – 52), 33% (95% IC, 26 – 39) y 31% (95% IC, 24 – 37) (Figura 30).



**Figura 30.** Supervivencia libre de enfermedad de la serie global

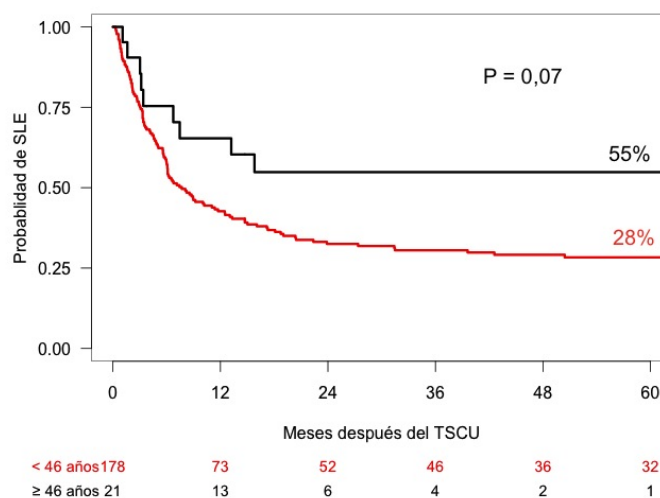
En la Tabla 5.1.14 se resume el análisis univariante y multivariante de la supervivencia libre de enfermedad. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Edad del paciente ( $P = 0,03$ ). Los pacientes con edad inferior a 46 años tuvieron una peor SLE que los pacientes mayores.
- Estadio de la enfermedad en el momento del al trasplante ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una SLE más desfavorable.

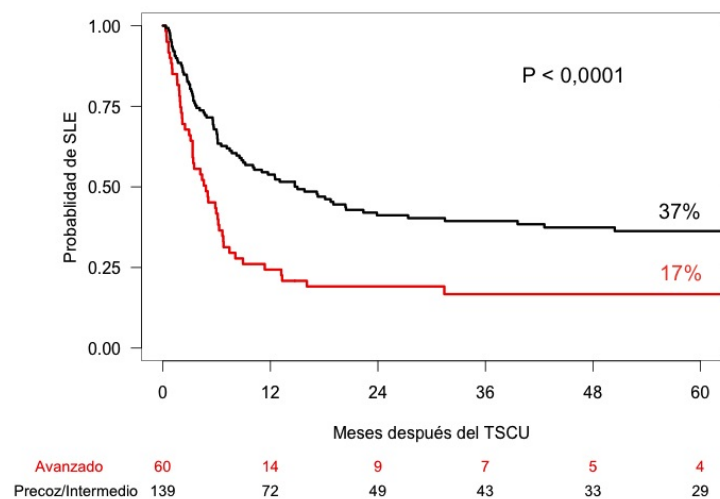
**Tabla 5.1.14.** Análisis univariante y multivariante de SLE de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SLE (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	39 vs 25	0,05		
Edad	<46	55 vs 28	0,07	0,489 (0,255 – 0,936)	0,03
Peso	>60	45 vs 26	0,03		
Estadio de la enfermedad al TSCU	Avanzado	37 vs 17	<0,0001	0,457 (0,317 – 0,651)	<0,0001

La Figura 31 y la Figura 32 muestran la supervivencia libre de enfermedad según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.

**Figura 31.** Supervivencia libre de enfermedad de la serie global según la edad

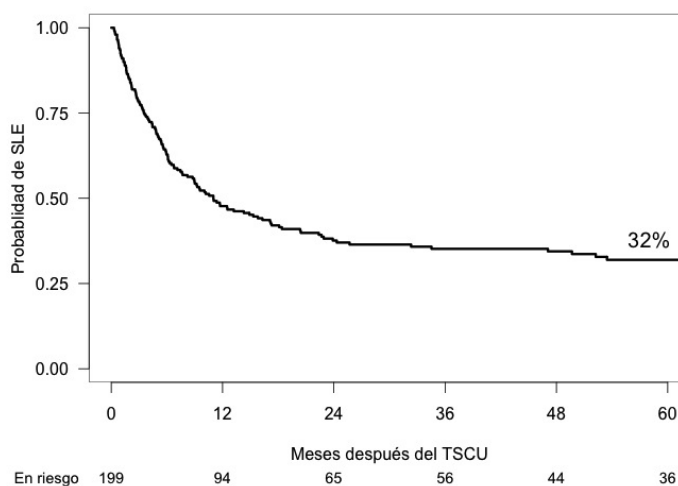




**Figura 32.** Supervivencia libre de enfermedad de la serie global según el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU

### 5.1.10. Supervivencia global

Sesenta y cuatro pacientes permanecían vivos a una mediana de tiempo post-TSCU de 64 meses (extremos, 12 – 157). La mediana de supervivencia global fue de 11 meses. La supervivencia global estimada a 1, 3 y 5 años fue de 48% (95% IC, 41 – 55), 35% (95% IC, 28 – 42) y 32% (95% IC, 25 – 39) (Figura 33).



**Figura 33.** Supervivencia de la serie global

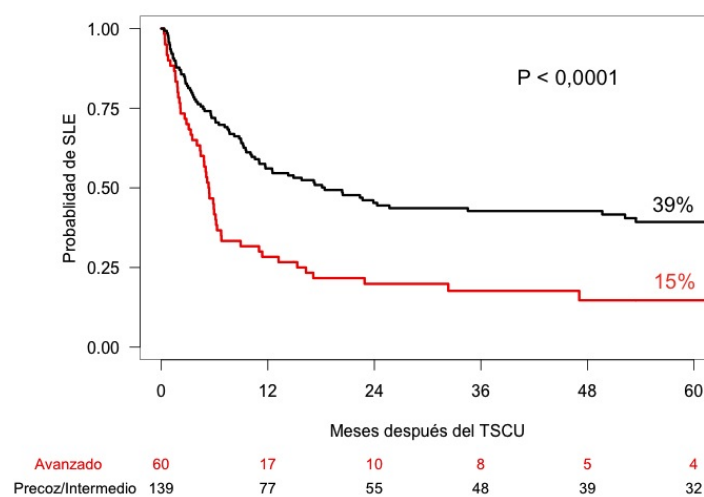
En la Tabla 5.1.15 se resume el análisis univariante y multivariante de la supervivencia global. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Estadio de la enfermedad en el momento del trasplante ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una SG más desfavorable.

**Tabla 5.1.15.** Análisis univariante y multivariante de supervivencia de la serie global

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SG (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	41 vs 26	0,05		
Peso	>60	45 vs 28	0,02		
Estadio de la enfermedad al TSCU	Avanzado	39 vs 15	<0,0001	2,118 (1,484 – 3,011)	<0,0001
CNT antes de congelación	$>14,6 \times 10^7$	66 vs 28	0,02		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$>0,959 \times 10^8$	53 vs 26	0,09		

La Figura 34 muestra la incidencia acumulativa de EICH grado III-IV según la más discriminante distribución de la única variable que entró en el modelo de regresión.

**Figura 34.** Supervivencia de la serie global según el estadio de la enfermedad subyacente en el momento del TSCU

## 5.2. Leucemia mieloide aguda

### 5.2.1. Características de los pacientes

En la Tabla 5.2.1 se muestran las características de los 66 pacientes con LMA que fueron sometidos a TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe.

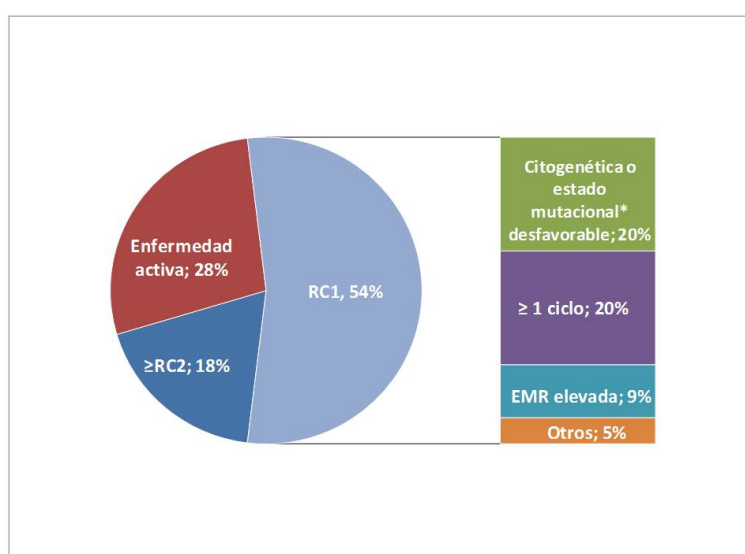
**Tabla 5.2.1.** Características basales de los pacientes con LMA sometidos a TSCU mieloablatoivo

<b>Número de pacientes</b>	66
<b>Edad, años</b>	
Mediana	37
Extremos	16 – 52
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	41 (62)
Mujer	25 (38)
<b>Peso, kg</b>	
Mediana	71
Extremos	37 – 112
<b>Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Primera remisión	36 (55)
Segunda remisión	10 (15)
Tercera remisión o subsiguientes	2 (3)
Enfermedad activa	18 (27)
<b>Grupo genético, n (%)</b>	
Favorable	2 (3)
Intermedio	34 (52)
Desfavorable	17 (26)
Desconocido	13 (20)
<b>Características de alto riesgo en pacientes trasplantados en RC1, n (%)</b>	36
Genética desfavorable	14 (39)
≥2 ciclos para RC1	13 (36)
EMR tras inducción o consolidación	6 (17)
Otros	3 (8)
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	7 (11) <sup>1</sup>
<b>Estado serológico a citomegalovirus antes del trasplante, n (%)</b>	
Positivo	50 (76)
Negativo	16 (24)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

<sup>1</sup> Un paciente había recibido 2 trasplantes autólogos

Brevemente, la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue 37 años (extremos, 16 – 52), de los que 26 (39%) fueron mujeres. Treinta y cinco pacientes (54%) fueron trasplantados en RC1, mientras los restantes 31 pacientes tuvieron un estado más avanzado de la enfermedad (Figura 35). Los pacientes trasplantados en RC1 tuvieron al menos uno de los siguientes factores de riesgo: citogenética desfavorable (n = 12), estado mutacional desfavorable (n = 1), habían necesitado más de un ciclo de inducción para alcanzar la RC (n = 13), EMR tras la inducción o consolidación (n = 6) u otros (n = 3). El TSCU se realizó en 7 pacientes que habían recaído tras un TPH autólogo. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del presente análisis fue 48 meses (extremos, 10 – 111).



**Figura 35.** Distribución de casos según el estado de la LMA en el momento del TSCU y de los factores de riesgo en los trasplantados en RC1

### 5.2.2. Características de las unidades de SCU y del trasplante

En la Tabla 5.2.2 se muestran el grado de compatibilidad al sistema HLA y ABO, la incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor. Excepto 5 pacientes (7%) que recibieron una unidad de SCU totalmente compatible, los restantes 61 pacientes recibieron una unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1 y 2 de 6 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 18 (29%) y 43 (64%) pacientes, respectivamente. Una quinta parte de los pacientes (21%) recibieron unidades de SCU con una incompatibilidad mayor al sistema ABO.

**Tabla 5.2.2.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor

	N (%)
<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)<sup>1</sup></b>	
6 de 6	5 (8)
5 de 6	18 (27)
4 de 6	43 (65)
<b>Grado de incompatibilidad ABO, no. (%)</b>	
Mayor	14 (21)
Menor	18 (27)
Ninguna	34 (52)
<b>Emparejamiento de sexo donante – receptor, n (%)</b>	
Hombre – Hombre	18 (27)
Hombre – Mujer	11 (17)
Mujer – Hombre	23 (35)
Mujer – Mujer	14 (21)
<b>Incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped, n (%) (n= 63)</b>	
Sí	22 (35)
No	41 (65)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

HLA = human leukocyte antigen; KIR = killer cell immunoglobulin-like receptor

En la Tabla 5.2.3 se muestra la actividad trasplantadora en diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 5.2.3.** Características de las unidades de SCU, acondicionamientos y profilaxis de la EICH

<b>Año del trasplante, n (%)</b>	
2000 – 2005	17 (26)
2006 – 2010	49 (74)
<b>Régimen de acondicionamiento,<sup>1</sup> n (%)</b>	
TT + BU + CY + ATG	16 (24)
TT + BU + FLU + ATG <sup>2</sup>	50 (76)
<b>Profilaxis de la enfermedad injerto-contra-huésped,<sup>2</sup> n (%)</b>	
Ciclosporina A + Prednisona (Largo)	37 (56)
Ciclosporina A + Prednisona (Corto)	7 (11)
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	22 (33)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

TT = tiotepa; BU = busulfán; CY = ciclofosfamida ; FLU = fludarabina; ATG = globulina antitumoral

<sup>1</sup> Detalles de los acondicionamientos se muestran en el párrafo 4.6 de la sección 'Pacientes y Métodos'.

<sup>2</sup> Detalles de la profilaxis de la EICH se muestran en el párrafo 4.7 de la sección 'Pacientes y Métodos'.

En la Tabla 5.2.4 se muestra el tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU.

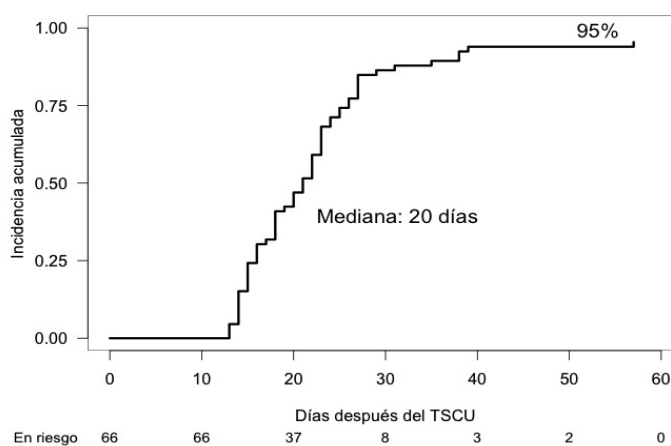
**Tabla 5.2.4.** Tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU

<b>Tiempo de almacenamiento de la unidad de SCU, meses</b>	
Mediana	46
Extremos	2 – 212
<b>Viabilidad celular</b>	
Mediana	70
Extremos	35 – 93
<b>Número de células nucleadas antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2,9
Extremos	1,4 – 5,6
<b>Número de células nucleadas infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2,4
Extremos	1,0 – 4,9
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,6
Extremos	0,2 – 4,0
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> infundidas, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,3
Extremos	0,09 – 21.6 <sup>1</sup>
<b>Número de CFU-GM antes de la congelación, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 44)</b>	
Mediana	1,9
Extremos	0,05 – 20
<b>Número de CFU-GM infundidas, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 63)</b>	
Mediana	2,3
Extremos	0,01 – 136

<sup>1</sup>Un paciente en ensayo clínico (StemEx)

### 5.2.3. Injerto mieloide

Un paciente murió el día +19 del TSCU sin evidencia de injerto mieloide. Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto. Ambos pacientes recibieron un segundo TPH como rescate (1 TPH de donante familiar haploide y 1 TSCU), lográndose prendimiento hematopoyético en el paciente con un segundo TSCU. El paciente sometido a TPH haploide murió de hemorragia cerebral el día +3 del TPH. Los restantes 63 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 20 días (extremos, 13 – 57). La incidencia acumulativa de injerto mieloide a los 57 días fue del 95% (Figura 36). Todos los pacientes con injerto mieloide mostraron un quimerismo completo.



**Figura 36.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de los pacientes con LMA

En la Tabla 5.2.5 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto mieloide. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto mieloide fueron:

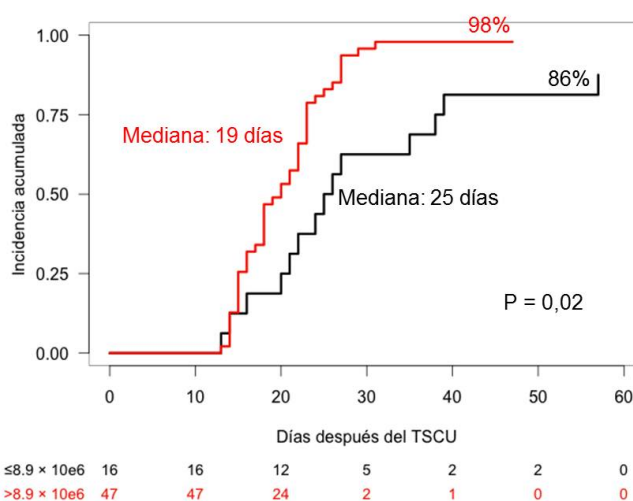
- Dosis de células CD34+ antes de congelación (P = 0,006). Los pacientes que recibieron una unidad de cordón con una dosis de células CD34+ inferior a  $8,9 \times 10^6$  tuvieron una mayor demora en el injerto los pacientes que recibieron una unidad de cordón con un número de CD34 mayor.



**Tabla 5.2.5.** Análisis univariante y multivariante de injerto mieloide de la serie de LMA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante			Análisis multivariante	
		Mediana (días)	% CI (60 días)	P	HR (95% IC)	P
CD34 antes de congelación	$<8,9 \times 10^6$	19 vs 25	98 vs 86	0,02	0,439 (0,235 - 0,818)	0,01
CD34 antes de congelación por kg de peso	$<2,2 \times 10^5$	18 vs 21	100 vs 94	0,002		
CFU-GM infundidas	$<27 \times 10^4$	16 vs 21	100 vs 94	0,09		
CFU-GM infundidas por kg de peso	$<4,0 \times 10^4$	16 vs 21	100 vs 94	0,09		

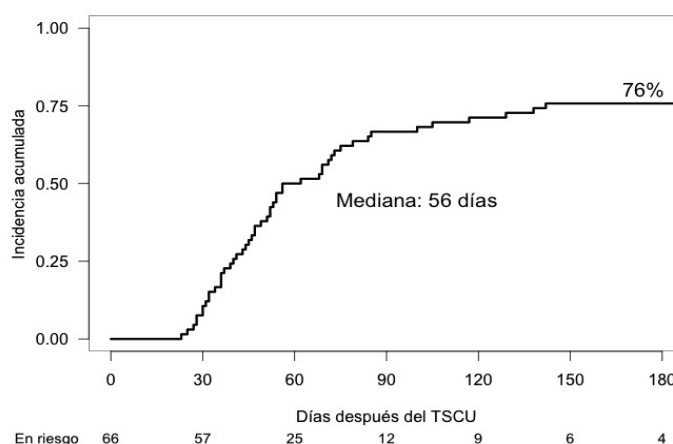
La Figura 37 muestra la incidencia acumulativa del injerto mieloide según la más discriminante distribución de la variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 37.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de los pacientes con LMA según la celularidad CD34 en la unidad antes de congelación

### 5.2.4. Injerto plaquetar

Catorce pacientes murieron entre los días 19 y 306 después del TSCU sin evidencia de injerto plaquetar. Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto plaquetar, ambos tras un fallo primario de injerto mieloide. Los restantes 50 pacientes tuvieron un injerto plaquetar en una mediana de tiempo de 56 días (extremos, 23 - 142). La incidencia acumulativa de injerto plaquetar a los 100 y 142 días fue del 68% y 76%, respectivamente (Figura 38).



**Figura 38.** Incidencia acumulativa de injerto plaquetar de los pacientes con LMA

En la Tabla 5.2.6 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto plaquetar. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto plaquetar fueron:

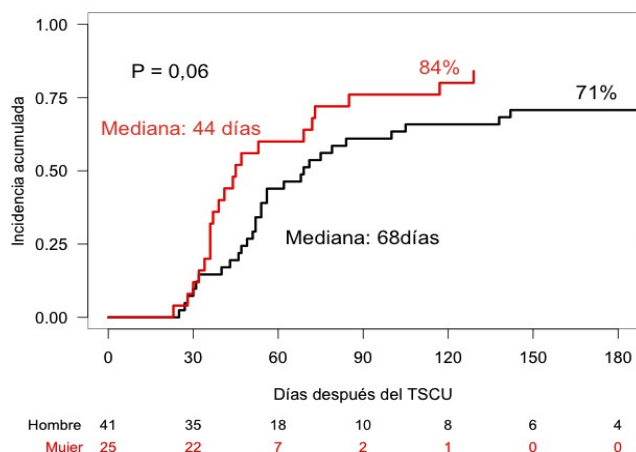
- Sexo del receptor (P = 0,0003). Los pacientes de sexo masculino tuvieron un injerto plaquetar más desfavorable.
- Profilaxis de la EICH aguda (P = 0,004). Los pacientes que recibieron profilaxis con ciclosporina y prednisona tuvieron una recuperación plaquetar más desfavorable que lo que recibieron ciclosporina y micofenolato mofetil.
- Dosis de células CD34+ antes de congelación (P = 0,002). Los pacientes que recibieron una unidad de cordón con una dosis de células CD34+

inferior a  $8,9 \times 10^6$  tuvieron una mayor demora en el injerto los pacientes que recibieron una unidad de cordón con un número de CD34 mayor.

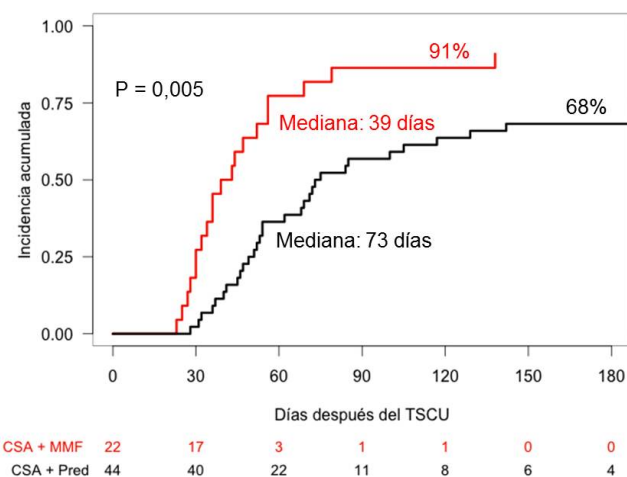
**Tabla 5.2.6.** Análisis univariante y multivariante de injerto plaquetar de la serie de LMA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante			Análisis multivariante	
		Mediana (días)	% CI (180 días)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>30	49 vs 69	86 vs 70	0,04		
Sexo	H	44 vs 68	84 vs 71	0,06	0,347 (0,195 – 0,618)	0,0003
Estadio de la enfermedad al TSCU	>RC1	47 vs 75	83 vs 67	0,04		
Compatibilidad HLA por baja resolución	>4/6	52 vs 84	83 vs 64	0,04		
Profilaxis EICH	Prednisona	39 vs 73	91 vs 68	0,005	0,395 (0,209 – 0,746)	0,004
CNT antes de congelación	$<1,8 \times 10^9$	52 vs 116	82 vs 59	0,04		
CNT antes de congelación por kg de peso	$<3,6 \times 10^7$	46 vs 68	94 vs 69	0,007		
CNT infundidas por kg de peso	$<3,1 \times 10^7$	47 vs 69	88 vs 71	0,04		
CD34 antes de congelación	$<8,9 \times 10^6$	48 vs 105	85 vs 56	0,007	0,313 (0,151 – 0,646)	0,002
CD34 antes de congelación por kg de peso	$<2,2 \times 10^5$	36 vs 69	100 vs 71	<0,0001		

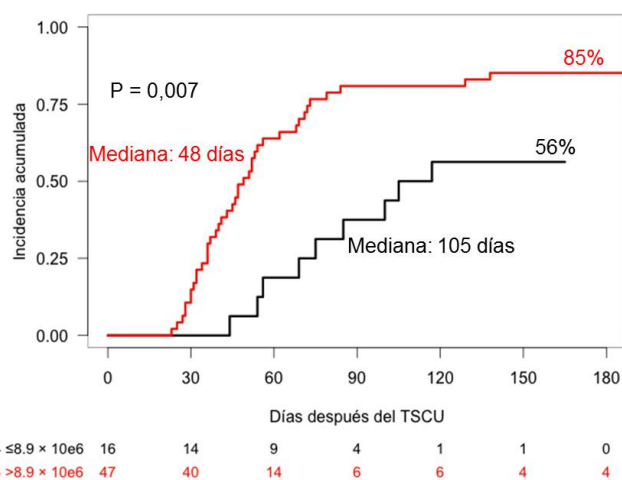
La Figura 39, la Figura 40 y la Figura 41 muestran la incidencia acumulativa del injerto plaquetar según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 39.** Incidencia acumulativa de injerto mioleide de los pacientes con LMA según el sexo del receptor



**Figura 40.** Incidencia acumulativa de injerto mioleide de los pacientes con LMA según el tipo de profilaxis para la EICH aguda



**Figura 41.** Incidencia acumulativa de injerto mioleide de los pacientes con LMA según la celularidad CD34 en la unidad antes de congelación

### 5.2.5. EICH

#### EICH aguda

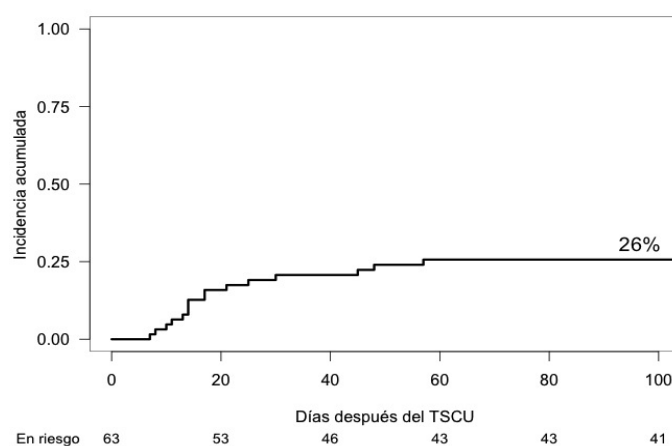
Treinta y siete de 63 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda fue de 17 días (extremos, 7 – 124). En la Tabla 5.2.7 se muestran los episodios de EICH aguda por grados y localización.

**Tabla 5.2.7.** Grado y localización de la EICH aguda en la serie de LMA

Localización	Total n (%)	Grado I n (%)	Grado II n (%)	Grado III n (%)	Grado IV n (%)
Cutánea	34 (54)	16 (25)	12 (19)	5 (8)	1 (2)
Gastrointestinal	11 (17)	7 (11)	2 (3)	2 (3)	0
Hepática	8 (13)	1 (2)	2 (3)	2 (3)	3 (5)
Global	37 (59)	21 (33)	6 (9)	6 (9)	4 (6)

#### EICH aguda grado II-IV

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado II a IV fue de 15 días (extremos, 7 – 57). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV a los 100 días fue del 26% (Figura 42).



**Figura 42.** Incidencia acumulativa de EICH grado II-IV de los pacientes con LMA

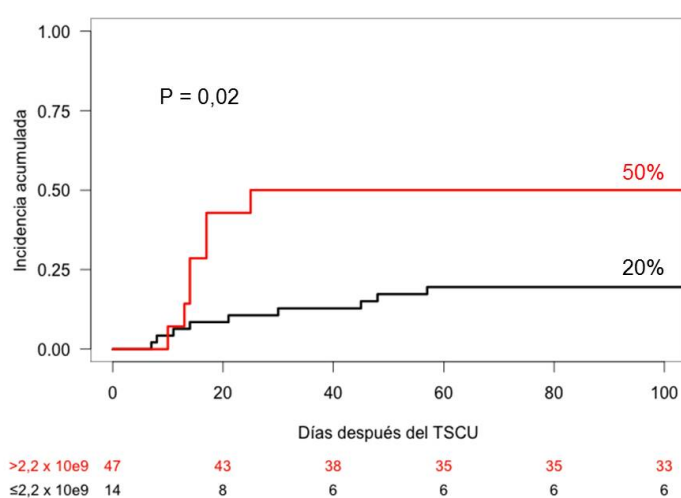
En la Tabla 5.2.8 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Dosis de CNT infundidas (P = 0,02). Los pacientes que recibieron una unidad de cordón con una CNT superior a  $21 \times 10^6$  tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado II-IV que los pacientes con que recibieron una dosis celular inferior.

**Tabla 5.2.8.** Análisis univariante y multivariante de EICH aguda grado II-IV en la serie de LMA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>30	10 vs 34	0,04		
Estadio de la enfermedad al TSCU	Activa	20 vs 44	0,05		
CNT infundidas	$>2,1 \times 10^9$	20 vs 50	0,02	3,36 (1,24 – 9,08)	0,02

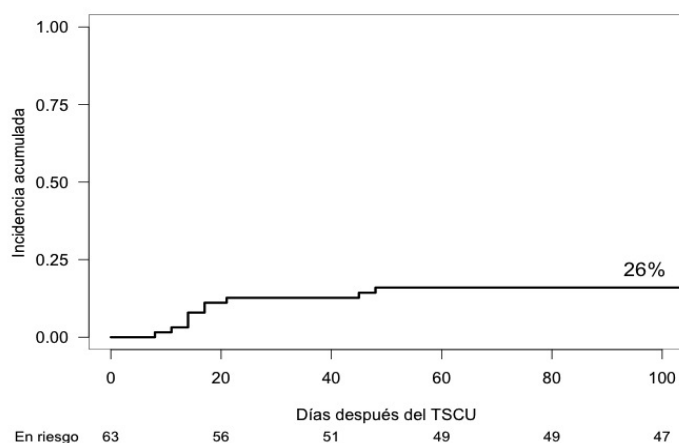
La Figura 43 muestra la incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV según la más discriminante distribución de la variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 43.** Incidencia acumulativa de EICH grado II-IV de los pacientes con LMA según la CNT infundidas

**EICH aguda grado III-IV**

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado III a IV fue de 16 días (extremos, 8 – 48). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV a los 100 días fue del 16% (Figura 44).



**Figura 44.** Incidencia acumulativa de EICH grado III-IV de los pacientes con LMA

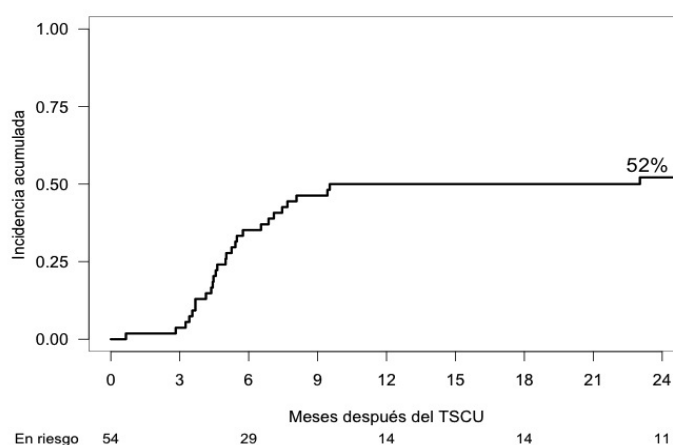
En la Tabla 5.2.9 se resume el análisis univariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV. Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante.

**Tabla 5.2.9.** Análisis univariante de EICH aguda grado III-IV en la serie de LMA

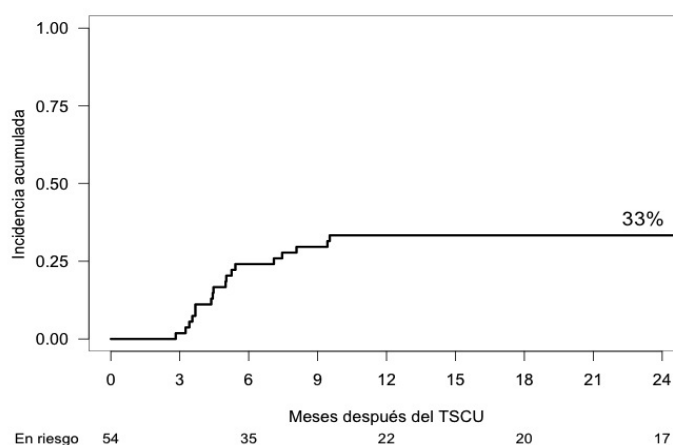
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante	
		% CI (100 días)	P
Sexo	H	5 vs 23	0,05
Estadio de la enfermedad al TSCU	Activa	11 vs 31	0,04
CD34 antes de congelación	$>12,1 \times 10^5$	9 vs 26	0,09
CD34 antes de congelación por kg de peso	$>1,7 \times 10^5$	9 vs 28	0,05
CD34 infundidas	$>13,9 \times 10^6$	12 vs 31	0,08
CFU-GM antes de congelación por kg de peso	$>3,6 \times 10^4$	9 vs 36	0,03
CFU-GM infundidas por kg de peso	$>4 \times 10$	11 vs 31	0,07

### EICH crónica

Veintiocho de 54 pacientes en riesgo desarrollaron EICH crónica. La mediana de tiempo para desarrollar EICH crónica fue de 152 días (extremos, 82 – 701). De los 28 pacientes con EICH crónica, 10 fueron limitadas y 18 extensas. La incidencia acumulativa de EICH crónica global y EICH crónica extensa a los 3 años fueron 52% y 33%, respectivamente (Figura 45 y Figura 46).



**Figura 45.** Incidencia acumulativa de EICH crónica de los pacientes con LMA



**Figura 46.** Incidencia acumulativa de EICH crónica extensa de los pacientes con LMA



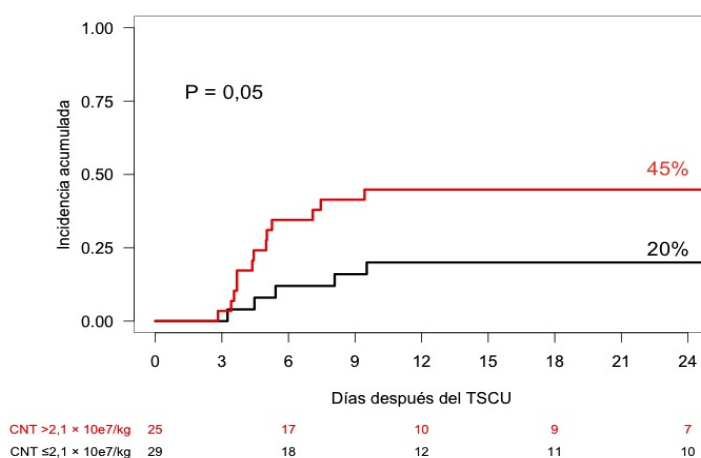
En la Tabla 5.2.10 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH crónica extensa. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- CNT antes de congelación por kg de peso del receptor (P = 0,05). Los pacientes que recibieron una dosis superior  $2,9 \times 10^7$  tuvieron una mayor incidencia de EICH crónica extensa que los que recibieron una dosis inferior.

**Tabla 5.2.10.** Análisis univariante y multivariante de EICH crónica extensa en la serie de LMA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (3 años)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>40	25 vs 50	0,04		
CNT antes de congelación	$>25 \times 10^8$	27 vs 54	0,09		
CNT antes de congelación por kg de peso	$>2,9 \times 10^7$	20 vs 45	0,05	2,76 (1,02 – 7,49)	0,05
CNT infundidas	$>21 \times 10^6$	25 vs 50	0,09		
CD34 infundidas por kg de peso	$>3,1 \times 10^5$	24 vs 50	0,07		
CD34 infundidas	$<6,6 \times 10^6$	22 vs 50	0,04		
CD34 infundidas por kg de peso	$<0,9 \times 10^5$	22 vs 50	0,06		

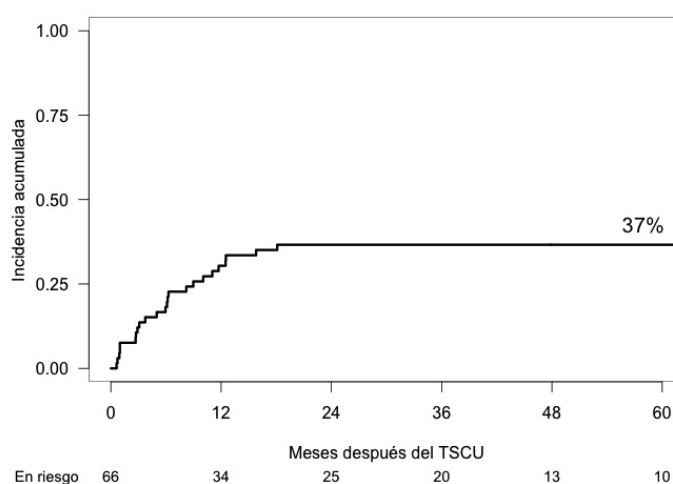
La Figura 47 muestra la incidencia acumulativa de EICH crónica extensa según la más discriminante distribución de la variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 47.** Incidencia acumulativa de EICH crónica extensa de los pacientes con LMA según la CNT antes de congelación por kg de peso del receptor

### 5.2.6. Mortalidad sin recaída

Veintisiete pacientes murieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 186 días después del trasplante (extremos, 19 – 2535). La incidencia acumulativa de MSR al día 100 y a los 5 años fue 12% y 37%, respectivamente (Figura 48).



**Figura 48.** Incidencia acumulativa de mortalidad sin recaída de los pacientes con LMA

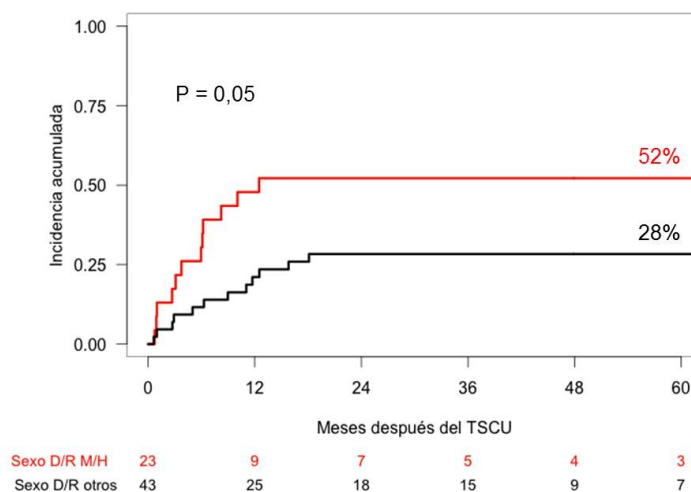
En la Tabla 5.2.11 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de MSR. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Emparejamiento donante-receptor mujer-hombre ( $P = 0,01$ ). Los pacientes varones que recibieron una unidad de cordón de una hembra tuvieron un riesgo mayor de MSR que el resto de posibilidades de emparejamiento.
- TPH autólogo previo ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes que habían recaído de un trasplante autólogo previo un riesgo mayor de MSR que los que no había sido autotrasplantados.

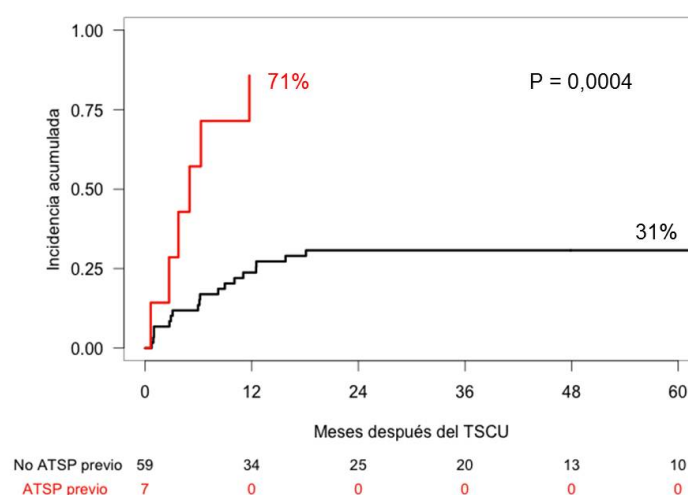
**Tabla 5.2.11.** Análisis univariante y multivariante de mortalidad sin recaída en la serie de LMA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo D/R	M/H	28 vs 52	0,05	2,63 (1,23 – 5,63)	0,01
TPH autólogo previo	Sí	31 vs 71	0,0004	6,27 (2,68 – 14,65)	<0,0001
Compatibilidad HLA	>4/6	31 vs 48	0,07		
Incompatibilidad ABO	No menor	17 vs 44	0,04		
CNT antes de congelación por kg de peso	$<2,4 \times 10^7$	30 vs 56	0,02		
CD34 infundidas por kg de peso	$<2,0 \times 10^5$	17 vs 43	0,05		

La Figura 49 y la Figura 50 muestran la incidencia acumulada de MSR según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 49.** Incidencia acumulada de MSR de los pacientes con MA según el emparejamiento donante-receptor por sexo

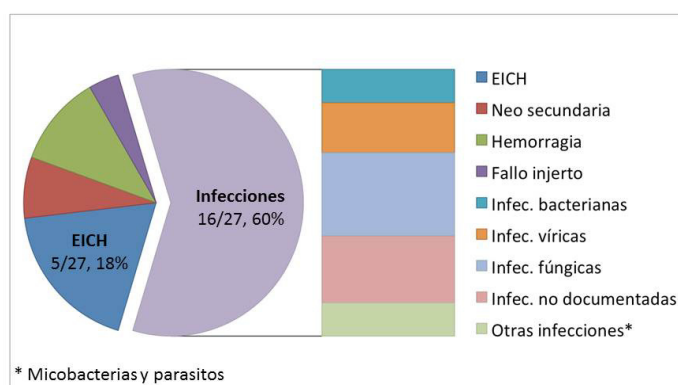


**Figura 50.** Incidencia acumulativa de MSR de los pacientes con LMA según que hubiesen recibido un TPH autólogo previo

### 5.2.7. Causas de muerte

Del total de 41 pacientes que murieron, 14 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 27 por alguna de las siguientes causas (Figura 51): infección (n = 16), EICH aguda (n = 3) o crónica (n = 2), neoplasia secundaria (n = 2) (1 enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr y 1 LMA de origen en las células de donante), hemorragia (n = 3) y fallo primario de injerto (n = 1).

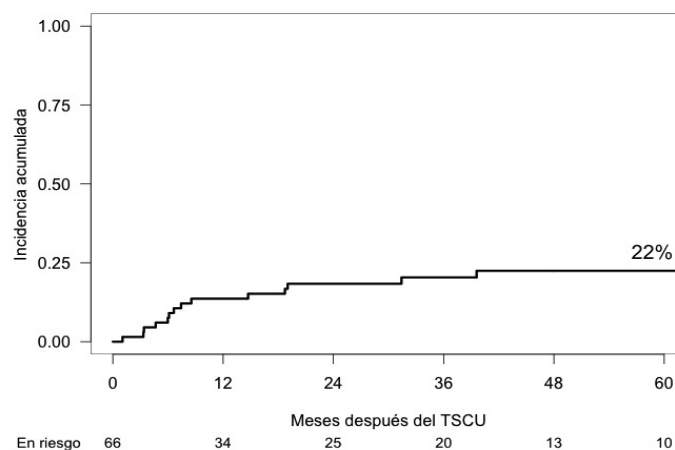
Los microorganismos aislados en las muertes de causa infecciosa fueron: 2 infecciones bacterianas (*A. baumannii* y *S. maltophilia*), 3 enfermedad por CMV, 4 aspergillosis, 1 mixta por *Aspergillus* sp y *K. pneumoniae*, 1 *Mycobacterium tuberculosis*, 1 leishmaniasis, y 4 infecciones clínicas no documentadas.



**Figura 51.** Causas de muerte sin recaída en la serie de pacientes con LMA

### 5.2.8. Recaídas

Catorce pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 7 meses (extremos, 1 – 39). La incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue de 22%.



**Figura 52.** Incidencia acumulada de recaída de la serie de LMA

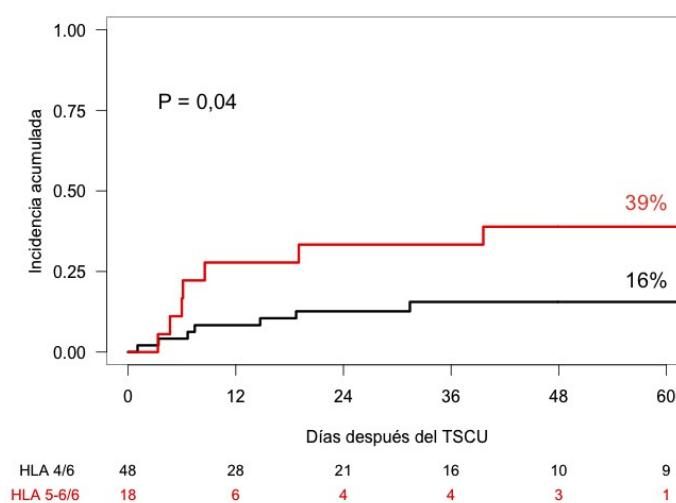
En la Tabla 5.2.12 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulada de recaída. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Compatibilidad HLA entre donante y receptor ( $P = 0,04$ ). Los pacientes que fueron trasplantados con una unidad de sangre de cordón con una incompatibilidad a dos o más loci HLA por métodos de alta resolución tuvieron una tasa de recaídas inferior a los pacientes más compatibles.

**Tabla 5.2.12.** Análisis univariante y multivariante de recaída en la serie de LMA

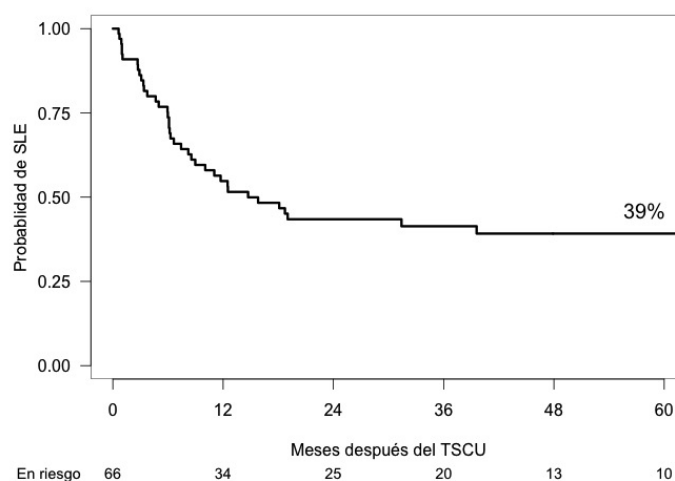
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis Multivariante*	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	8 vs 32	0,04		
Edad	<20	19 vs 33	0,09		
Estadio de la enfermedad al TSCU	Activa	18 vs 36	0,09		
Compatibilidad HLA (alta resolución)	>4/6	16 vs 39	0,04	2,99 (1,07 – 8,32)	0,04
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	17 vs 38	0,09		
CNT infundida	$<17 \times 10^7$	16 vs 32	0,1		
CNT infundida por kg de peso	$<3,1 \times 10^7$	10 vs 28	0,08		
CFU-GM infundidas	$>9 \times 10^4$	0 vs 32	0,01		
CFU-GM infundidas por kg de peso	$>4 \times 10^4$	16 vs 47	0,01		

La Figura 53 muestra la incidencia acumulada de recaída según la más discriminante distribución de la única variable que entró en el modelo de regresión.

**Figura 53.** Incidencia acumulada de recaída de los pacientes con LMA según la compatibilidad HLA por métodos de alta resolución

### 5.2.9. Supervivencia libre de enfermedad

Veinticinco pacientes permanecían vivos y libres de recaída a una mediana de tiempo post-TSCU de 50 meses (extremos, 10 – 111). La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se alcanzó a los 14 meses. La SLE estimada a 1, 3 y 5 años fue de 55 (95% IC, 43 – 67), 41% (95% IC, 29 – 54) y 39% (95% IC, 27 – 52) (Figura 54).



**Figura 54.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA

En la Tabla 5.2.13 se resume el análisis univariante y multivariante de la supervivencia libre de enfermedad. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Relación del sexo del donante y del receptor ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes de sexo masculino que recibieron una unidad de cordón umbilical de donante de sexo femenino tuvieron una SLE más desfavorable.
- TPH autólogo previo ( $P = 0,05$ ). Los pacientes que había sido autotrasplantados previamente una SLE más desfavorable.
- Compatibilidad HLA ( $P = 0,0002$ ). Los pacientes fueron trasplantado con un grado de compatibilidad HLA 5/6 o 6/6 tuvieron una SLE más desfavorable que los que tuvieron una incompatibilidad 4/6.
- Incompatibilidad ABO ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes que tenían una incompatibilidad mayor tuvieron una SLE más desfavorable que los que

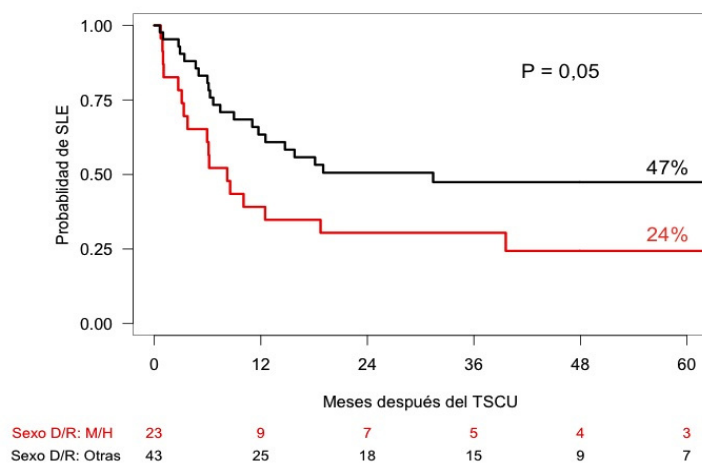
perfectamente compatibles y, a su vez, éstos más desfavorable que los que tenía una incompatibilidad menor,

**Tabla 5.2.13.** Análisis univariante y multivariante de SLE en la serie de LMA

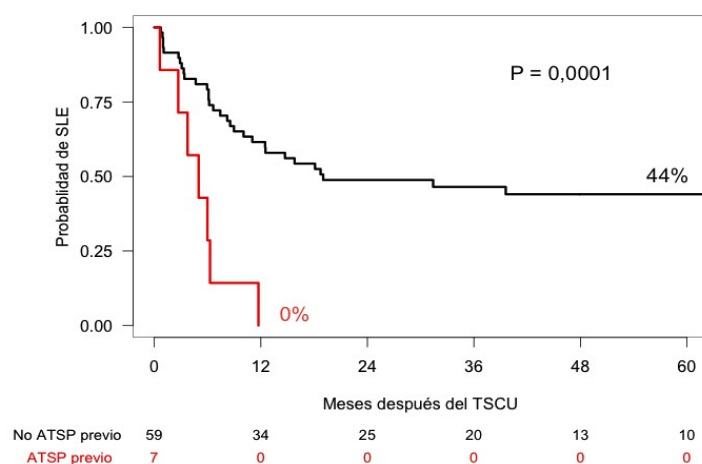
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SLE (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Sexo	H	27 vs 59	0,04		
Sexo D/R	M/H	24 vs 47	0,05	0,171 (0,076 – 0,385)	<0,0001
Edad	<21	14 vs 45	0,05		
Peso	>60	31 vs 69	0,04		
Estadio de la enfermedad al TSCU	>RC1	30 vs 46	0,03		
TPH autólogo previo	Sí	0 vs 44	0,0001	0,400 (0,162 – 0,984)	0,05
Compatibilidad HLA	>4/6	22 vs 50	0,005	0,229 (0,106 – 0,493)	0,0002
Incompatibilidad ABO	Mayor > No > Menor	17 vs 33 vs 65	0,003	0,029 (0,007 – 0,127)	<0,0001
CNT antes de congelación	$<19,5 \times 10^7$	27 vs 46	0,06		
CNT antes de congelación por kg de peso	$<3,6 \times 10^7$	31 vs 62	0,01		
CNT infundidas	$<16,8 \times 10^7$	4 vs 52	0,006		
CNT infundidas por kg de peso	$<2,8 \times 10^7$	29 vs 61	0,01		
CD34 antes de congelación por kg de peso	$>2,2 \times 10^8$	34 vs 58	0,06		
CD34 infundidas por kg de peso	$>2,4 \times 10^8$	33 vs 60	0,07		

La Figura 55, la Figura 56, la Figura 57 y la Figura 58 muestran la supervivencia libre de enfermedad según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.

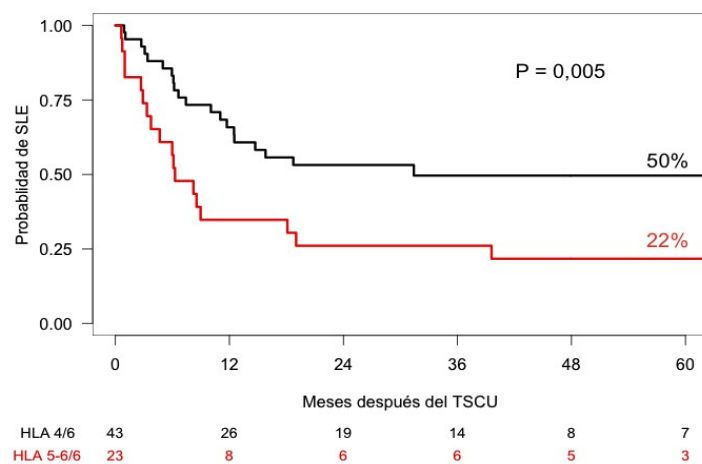




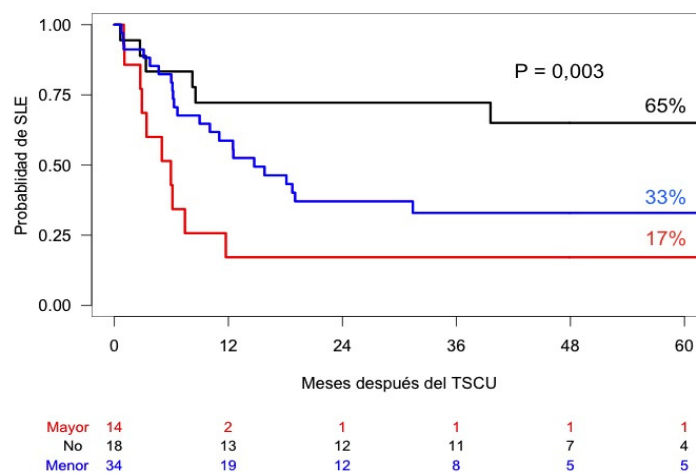
**Figura 55.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA según la relación del sexo del donante y del receptor



**Figura 56.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA según la realización de un TPH autólogo previo



**Figura 57.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA según la compatibilidad HLA entre donante y receptor



**Figura 58.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA según la compatibilidad ABO entre donante y receptor

### 5.3. Leucemia linfocítica aguda

#### 5.3.1. Características de los pacientes

En la Tabla 5.3.1 se muestran las características de los 71 pacientes con LLA que fueron sometidos a TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe.

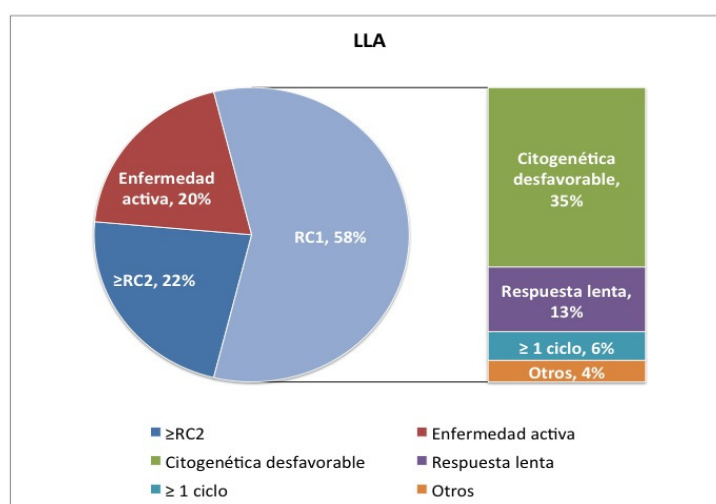
**Tabla 5.3.1.** Características basales de los pacientes con LLA sometidos a TSCU mieloablatoivo

<b>Número de pacientes</b>	71
<b>Edad, años</b>	
Mediana	27
Extremos	15 – 47
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	45 (63)
Mujer	26 (37)
<b>Peso, kg</b>	
Mediana	69
Extremos	40 – 105
<b>Fase de la enfermedad al trasplante, n (%)</b>	
Primera remisión	41 (58)
Segunda remisión	10 (14)
Tercera remisión o subsiguientes	6 (9)
Enfermedad activa	14 (20)
<b>Características de alto riesgo en pacientes trasplantados en RC1, n (%)</b>	41 (58)
Cromosoma Philadelphia	20 (49)
Reordenamiento MLL	5 (12)
Respuesta lenta a la inducción <sup>1</sup>	9 (22)
> 1 ciclo para RC	4 (10)
EMR > 1% tras la inducción	2 (5)
Otros	1 (2)
<b>Trasplante autólogo previo, n (%)</b>	2 (3)
<b>Estado serológico a citomegalovirus antes del trasplante, n (%)</b>	
Positivo	54 (76)
Negativo	17 (24)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

<sup>1</sup> Respuesta lenta se define por >10% de blastos al día +14

Brevemente, la mediana de edad de los pacientes trasplantados fue 27 años (extremos, 15 – 47), de los que 26 (37%) fueron mujeres. Cuarenta y un pacientes (58%) fueron trasplantados en RC1, mientras los restantes 30 pacientes tuvieron un estado más avanzado de la enfermedad (Figura 59). Los 41 pacientes trasplantados en RC1 tuvieron al menos uno de los siguientes factores de riesgo: citogenética desfavorable (n = 25), habían tenido una respuesta lenta a la inducción (n = 9) o necesitado más de un ciclo de inducción para alcanzar la RC (n = 4), o diversos otros (n = 3). El TSCU se realizó en 2 pacientes que habían recaído tras un TPH autólogo. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos en el momento del presente análisis fue 68 meses (extremos, 19 – 140).



**Figura 59.** Distribución de casos según el estado de la LLA en el momento del TSCU y de los factores de riesgo en los trasplantados en RC1

### 5.3.2. Características de las unidades de SCU y del trasplante

En la Tabla 5.3.2 se muestran el grado de compatibilidad al sistema HLA y ABO, la incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped y los emparejamientos por sexo entre donante y receptor. Excepto 3 pacientes (4%) que recibieron una unidad de SCU totalmente compatible, los restantes 68 pacientes recibieron una unidad con alguna disparidad HLA. Una disparidad en 1 y 2 de 6 antígenos entre donante y receptor ocurrió en 17 (24%) y 51 (72%) pacientes, respectivamente. Veinte pacientes (28%) recibieron unidades de SCU con una incompatibilidad mayor al sistema ABO.

**Tabla 5.3.2.** Grados de compatibilidad y emparejamientos por sexo entre donante y receptor

<b>Grado de compatibilidad HLA, n (%)<sup>1</sup></b>	
6 de 6	3 (4)
5 de 6	17 (24)
4 de 6	51 (72)
<b>Grado de incompatibilidad ABO, no. (%)</b>	
Mayor	20 (28)
Menor	23 (32)
Ninguna	28 (39)
<b>Emparejamiento de sexo donante – receptor, n (%)</b>	
Hombre – Hombre	23 (32)
Hombre – Mujer	8 (11)
Mujer – Hombre	22 (31)
Mujer – Mujer	18 (25)
<b>Incompatibilidad KIR en dirección injerto-contra-huésped, n (%) (n= 67)</b>	
Sí	29 (43)
No	38 (57)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

HLA = human leukocyte antigen; KIR = killer cell immunoglobulin-like receptor

En la Tabla 5.3.3 se muestra la actividad trasplantadora en diferentes periodos, así como los regímenes de acondicionamiento y profilaxis de la EICH que se usaron.

**Tabla 5.3.3.** Características de las unidades de SCU, acondicionamientos y profilaxis de la EICH

<b>Año del trasplante, n (%)</b>	
1999 – 2005	30 (42)
2006 – 2010	41 (58)
<b>Régimen de acondicionamiento,<sup>1</sup> n (%)</b>	
TT + BU + CY + ATG	26 (37)
TT + BU + FLU + ATG <sup>2</sup>	45 (63)
<b>Profilaxis de la enfermedad injerto-contra-huésped,<sup>2</sup> n (%)</b>	
Ciclosporina A + Prednisona (Largo)	41 (58)
Ciclosporina A + Prednisona (Corto)	4 (6)
Ciclosporina A + Mofetil micofenolato	26 (37)

Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

TT = tiotepa; BU = busulfán; CY = ciclofosfamida ; FLU = fludarabina; ATG = globulina antitimocítica

<sup>1</sup> Detalles de los acondicionamientos se muestran en el párrafo 4.6 de la sección 'Pacientes y Métodos'.

<sup>2</sup> Detalles de la profilaxis de la EICH se muestran en el párrafo 4.7 de la sección 'Pacientes y Métodos'.

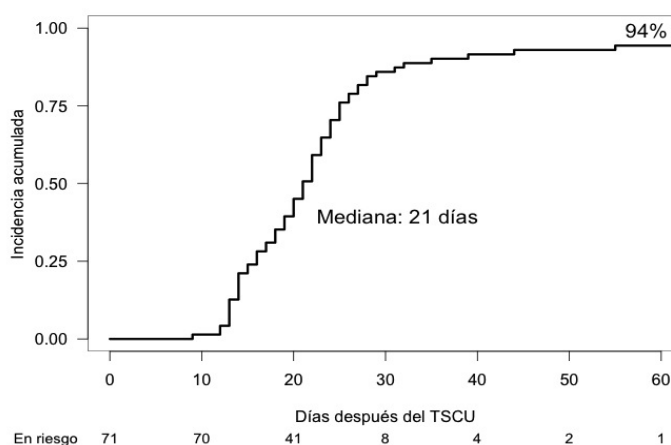
En la Tabla 5.3.4 se muestra el tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU.

**Tabla 5.3.4.** Tiempo de almacenamiento y las dosis celulares de las unidades de SCU

<b>Tiempo de almacenamiento de la unidad de SCU, meses</b>	
Mediana	37
Extremos	4 – 135
<b>Viabilidad celular</b>	
Mediana	68
Extremos	42 – 87
<b>Número de células nucleadas antes de la congelación, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	3,0
Extremos	1,5 – 7,5
<b>Número de células nucleadas infundidas, <math>\times 10^7/\text{kg}</math></b>	
Mediana	2,5
Extremos	1,0 – 5,9
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> antes de la congelación, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,7
Extremos	0,3 – 6,7
<b>Número de células CD34<sup>+</sup> infundidas, <math>\times 10^5/\text{kg}</math></b>	
Mediana	1,4
Extremos	0,3 – 10,0
<b>Número de CFU-GM antes de la congelación, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 43)</b>	
Mediana	2,2
Extremos	0 – 69
<b>Número de CFU-GM infundidas, <math>\times 10^4/\text{kg}</math> (n = 60)</b>	
Mediana	2,7
Extremos	0 – 92

### 5.3.3. Injerto mieloide

Dos pacientes murieron el día +12 y +19 del TSCU sin evidencia de injerto mieloide. Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto. Uno de estos pacientes murió por infección bacteriana y el otro fue sometido a un segundo TPH de donante familiar haploidéptico, permaneciendo actualmente vivo y en RC a los 51 meses después del rescate. Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo secundario de injerto a los +29 y +35 días postrasplante. Uno de estos pacientes sometido a TPH haploidéptico murió de infección fúngica 8 meses después del TPH y el otro hizo una reconstitución autóloga en el día +64 y posteriormente recayó de su leucemia. Los restantes 65 pacientes de la serie experimentaron un injerto mieloide en una mediana de tiempo de 21 días (extremos, 9 – 55). La incidencia acumulativa de injerto mieloide a los 55 días fue del 94% (Figura 60). Todos los pacientes con injerto mieloide mostraron un quimerismo completo.



**Figura 60.** Incidencia acumulativa de injerto mieloide de los pacientes con LLA

En la Tabla 5.3.5 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto mieloide. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto mieloide fueron:

- Profilaxis de la EICH aguda (P = 0,01). Los pacientes que recibieron profilaxis con ciclosporina y mofetil micofenolato tuvieron una recuperación mieloide más desfavorable que los que recibieron ciclosporina y prednisona.

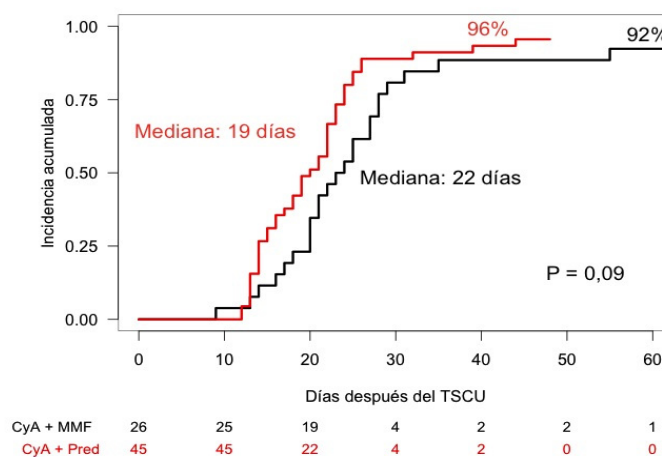
- Dosis de células CD34+ antes de congelación ( $P < 0,0001$ ). Esta variable mostró su mayor peso en la ecuación de regresión cuando fue tratada como una variable continua. No obstante, la tabla muestra que el corte con mayor significación estadística hallado en el análisis univariante fue  $1,4 \times 10^7$ , teniendo una mayor demora en el injerto los pacientes que recibieron una unidad de cordón con un número de CD34 mas bajo.

**Tabla 5.3.5.** Análisis univariante y multivariante de injerto mieloide de la serie de LLA

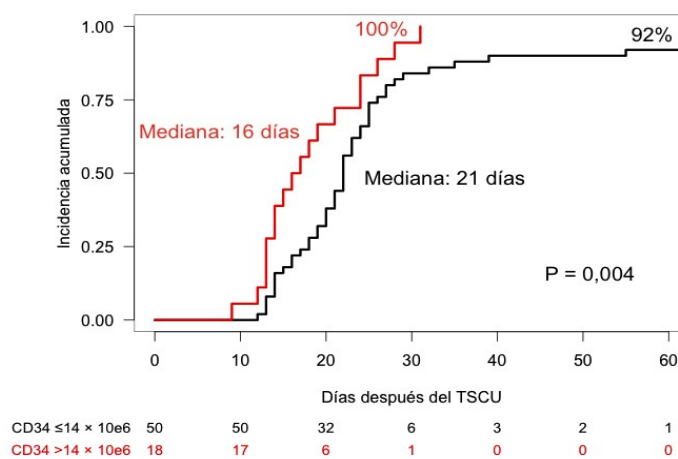
Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante			Análisis multivariante	
		Mediana (días)	% CI (60 días)	P	HR (95% IC)	P
Serología CMV	Positivo	16 vs 21	100 vs 93	0,07		
Profilaxis EICH	Micofenolato	19 vs 22	96 vs 92	0,09	0,534 (0,329 - 0,868)	0,01
CNT antes de congelación	$<2,6 \times 10^9$	17 vs 21	100 vs 92	0,003		
CNT infundidas	$<2,3 \times 10^9$	14 vs 22	100 vs 92	0,03		
CNT infundidas por kg de peso	$<2,5 \times 10^7$	17 vs 21	97 vs 91	0,02		
CD34 antes de congelación	$<1,4 \times 10^7$	16 vs 21	100 vs 92	0,004	1,070 (1,036 - 1,105)	$<0,0001$
CD34 infundidas	$<1,3 \times 10^7$	16 vs 22	100 vs 92	0,009		
CD34 infundidas por kg de peso	$<2,0 \times 10^5$	16 vs 22	100 vs 91	0,004		
CFU-GM infundidas	$<3,5 \times 10^6$	16 vs 21	100 vs 91	0,08		
CFU-GM infundidas por kg de peso	$<5,0 \times 10^4$	16 vs 21	100 vs 91	0,009		

La Figura 61 y la Figura 62 muestran la incidencia acumulativa del injerto mieloide según la más discriminante distribución de las variables que entraron en el modelo de regresión.





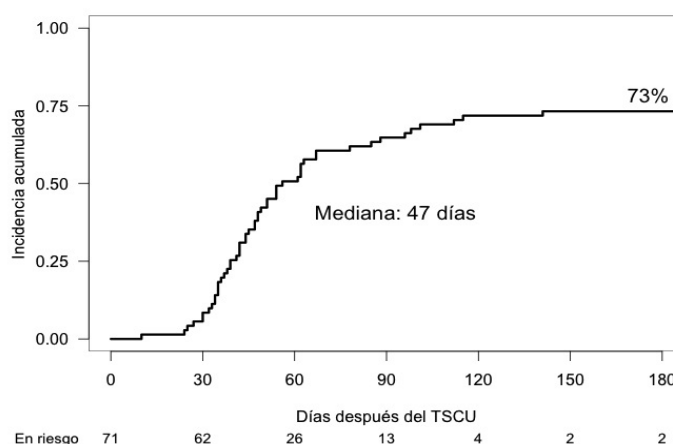
**Figura 61.** Incidencia acumulativa de injerto mioide de los pacientes con LLA según profilaxis de la EICH aguda



**Figura 62.** Incidencia acumulativa de injerto mioide de los pacientes con LLA según las células CD34 en la unidad de SCU antes de congelación

### 5.3.4. Injerto plaquetar

Dieciséis pacientes murieron entre los días 12 y 185 después del TSCU sin evidencia de injerto plaquetar. Dos pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto plaquetar, ambos tras un fallo primario de injerto mieloide, y dos un fallo secundario. Los restantes 51 pacientes tuvieron un injerto plaquetar en una mediana de tiempo de 47 días (extremos, 10 - 141). La incidencia acumulativa de injerto plaquetar a los 100 y 141 días fue del 68% y 73%, respectivamente (Figura 63).



**Figura 63.** Incidencia acumulativa de injerto plaquetar de los pacientes con LLA

En la Tabla 5.3.6 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa del injerto plaquetar. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, ninguna mostró tener un valor pronóstico independiente en el modelo para injerto plaquetar.

**Tabla 5.3.6.** Análisis univariante de injerto plaquetar de la serie de LLA

VARIABLES	Categoría desfavorable	Mediana (días)	% CI (180 días)	P
CNT antes de congelación	$<2,2 \times 10^9$	46 vs 78	78 vs 68	0,07
CNT antes de congelación por kg de peso	$<4,0 \times 10^7$	44 vs 62	73 vs 72	0,05
CD34 infundidas	$<5,0 \times 10^6$	53 vs 112	75 vs 58	0,1

### 5.3.5. EICH

#### EICH aguda

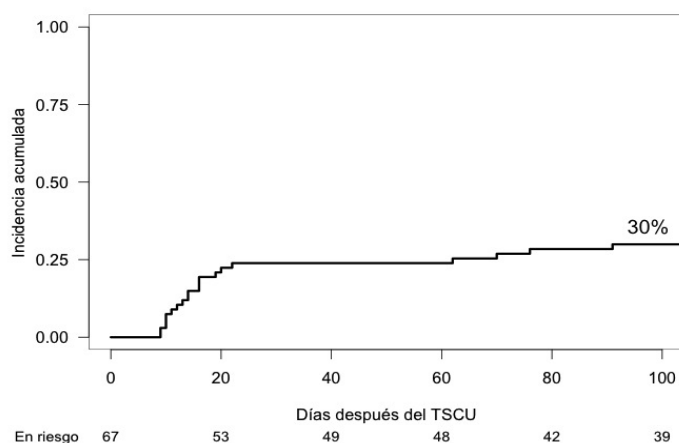
Treinta y ocho de 67 pacientes evaluables desarrollaron una EICH aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda fue de 16 días (extremos, 9 – 91). En la Tabla 5.3.7 se muestran los episodios de EICH aguda por grados y localización.

**Tabla 5.3.7.** Grado y localización de la EICH aguda en la serie de LLA

Localización	Total n (%)	Grado I n (%)	Grado II n (%)	Grado III n (%)	Grado IV n (%)
Cutánea	37 (55)	19 (28)	16 (24)	2 (3)	0
Gastrointestinal	13 (19)	6 (9)	3 (4)	1 (1)	3 (4)
Hepática	15 (22)	5 (7)	3 (4)	4 (6)	3 (4)
Global	38 (57)	18 (27)	8 (12)	8 (12)	4 (6)

#### EICH aguda grado II-IV

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado II a IV fue de 15 días (extremos, 9 – 91). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV a los 100 días fue del 30% (Figura 64).



**Figura 64.** Incidencia acumulativa de EICH grado II-IV de los pacientes con LLA

En la Tabla 5.3.8 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado II-IV. Entre las variables que mostraron

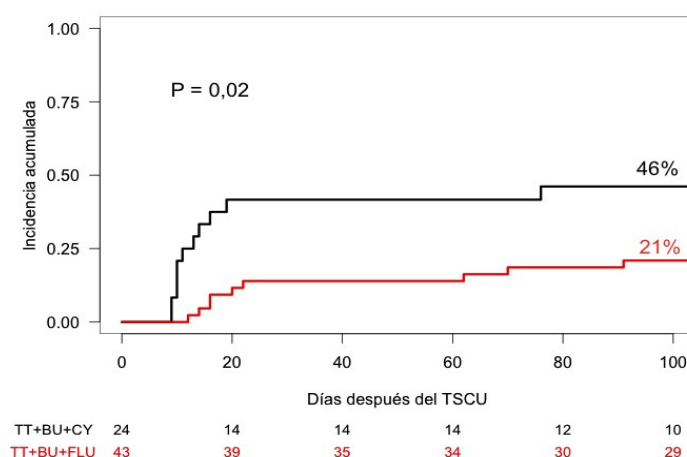
un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Tipo de acondicionamiento al trasplante (P = 0,01). Los pacientes con que recibieron un acondicionamiento al trasplante conteniendo ciclofosfamida tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado II-IV que los pacientes que recibieron fludarabina.

**Tabla 5.3.8.** Análisis univariante y multivariante de EICH aguda grado II-IV en la serie de LLA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Serología CMV	Positiva	12 vs 36	0,06		
Acondicionamiento	Linfoglobulina	26 vs 56	0,03		
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	21 vs 46	0,02	2,92 (1,24 – 6,85)	0,01

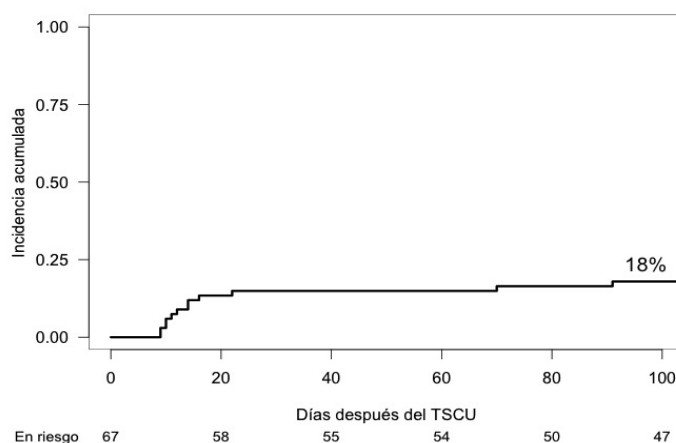
La Figura 65 muestra la incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV según la más discriminante distribución de la variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 65.** Incidencia acumulada de EICH grado II-IV de los pacientes con LLA según el tipo de acondicionamiento

**EICH aguda grado III-IV**

La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICH aguda de grado III a IV fue de 13 días (extremos, 9 – 91). La incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV a los 100 días fue del 18% (Figura 66).



**Figura 66.** Incidencia acumulativa de EICH grado III-IV de los pacientes con LLA

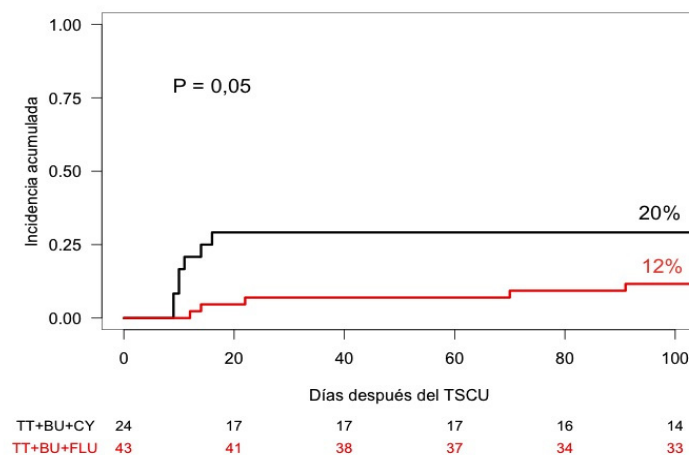
En la Tabla 5.3.9 se resume el análisis univariante de la incidencia acumulativa de EICH aguda grado III-IV. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Tipo de acondicionamiento al trasplante (P = 0,05). Los pacientes con que recibieron un acondicionamiento al trasplante conteniendo ciclofosfamida tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EICH aguda grado III-IV que los pacientes que recibieron fludarabina.

**Tabla 5.3.9.** Análisis univariante de EICH aguda grado III-IV en la serie de LLA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% CI (100 días)	P	HR (95% IC)	P
Edad	>20	0 vs 23	0,05		
Acondicionamiento	Ciclofosfamida	12 vs 20	0,05	3,01 (0,996 – 9,11)	0,05

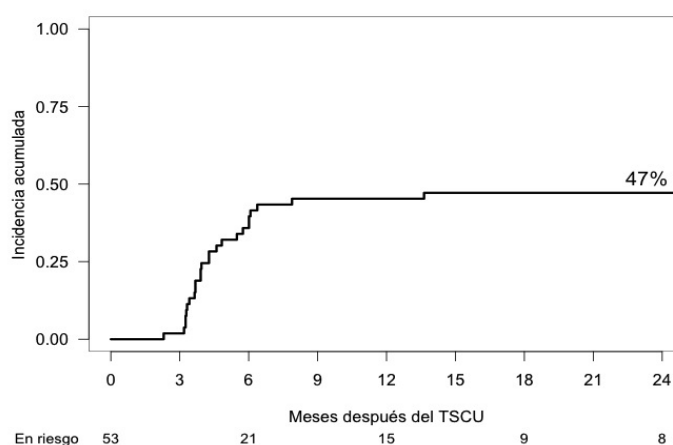
La Figura 67 muestra la incidencia acumulada de EICH grado III-IV según la más discriminante distribución de la variable que entró en el modelo de regresión.



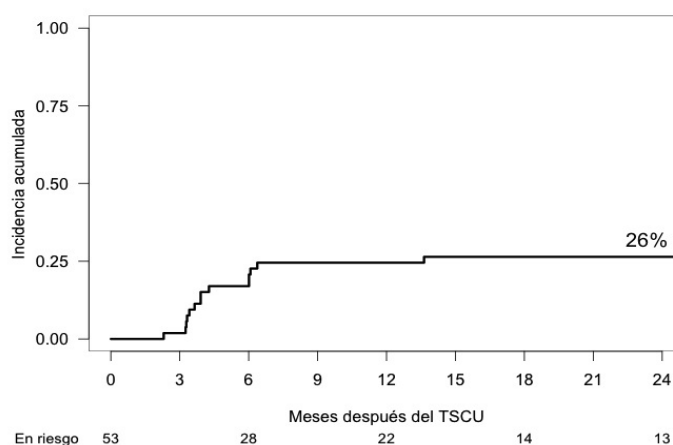
**Figura 67.** Incidencia acumulada de EICH grado III-IV de los pacientes con LLA según el tipo de acondicionamiento

### **EICH crónica**

Veinticinco de 53 pacientes en riesgo desarrollaron EICH crónica. La mediana de tiempo para desarrollar EICH crónica fue de 120 días (extremos, 70 – 415). De los 28 pacientes con EICH crónica, 11 fueron limitadas y 14 extensas. La incidencia acumulativa de EICH crónica global y EICH crónica extensa a los 3 años fueron 47% y 26%, respectivamente (Figura 68 y Figura 69).



**Figura 68.** Incidencia acumulativa de EICH crónica de los pacientes con LLA



**Figura 69.** Incidencia acumulativa de EICH crónica extensa de los pacientes con LLA

En la Tabla 5.3.10 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de EICH crónica extensa. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el

análisis multivariante, ninguna mostró tener un valor pronóstico independiente en el modelo para EICH crónica extensa.

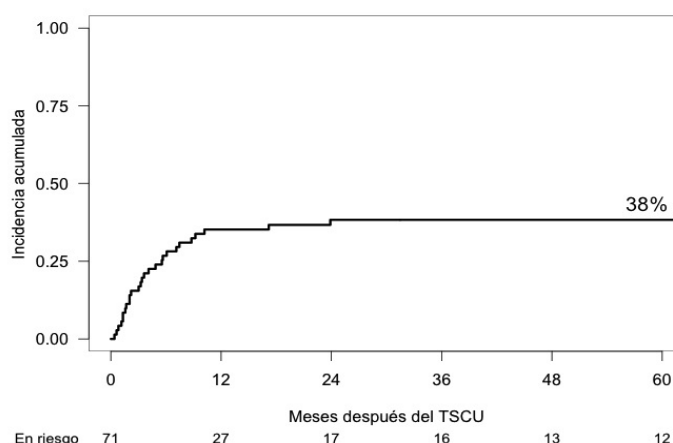
**Tabla 5.3.10.** Análisis univariante de EICH crónica extensa en la serie de LLA

<b>Variables</b>	<b>Categoría desfavorable</b>	<b>% CI (3 años)</b>	<b>P</b>
Edad	>30	18 vs 40	0,08
Incompatibilidad ABO	No mayor	12 vs 33	0,09
CNT infundidas por kg de peso	$<2,5 \times 10^5$	17 vs 39	0,07
CD34 infundidas por kg de peso	$<1,4 \times 10^5$	11 vs 41	0,02



### 5.3.6. Mortalidad sin recaída

Veintisiete pacientes murieron de causas no relacionadas con recaída en una mediana de tiempo de 103 días después del trasplante (extremos, 12 – 727). La incidencia acumulativa de MSR al día 100 y a los 5 años fue 15% y 38%, respectivamente (Figura 70).



**Figura 70.** Incidencia acumulativa de mortalidad sin recaída de los pacientes con LLA

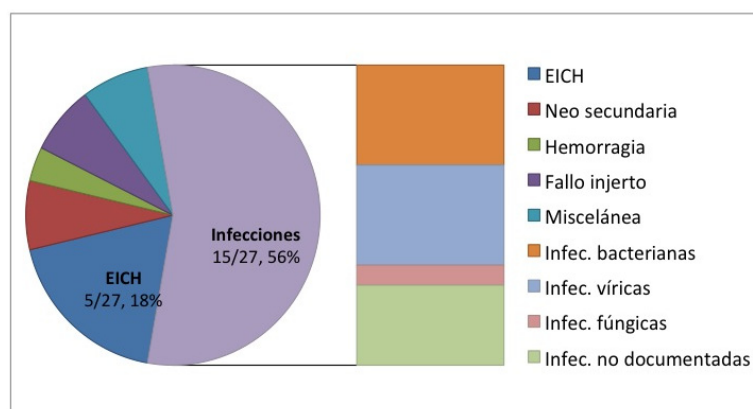
Ninguna variable mostró tener significación estadística en el análisis univariante de la incidencia acumulativa de MSR.

### 5.3.7. Causas de muerte

Del total de 52 pacientes que murieron, 25 fueron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base, y 27 por alguna de las siguientes causas (Figura 71): infección (n = 15), EICH aguda (n = 3) o crónica (n = 2), neoplasia secundaria (n = 2) (1 enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr y 1 LMA de origen en las células de donante), fallo primario de injerto (n = 2), y un caso síndrome de obstrucción sinusoidal, de microangiopatía trombótica y de hemorragia cerebral.

Los microorganismos aislados en las muertes de causa infecciosa fueron: 5 infecciones bacterianas (2 *A. baumannii*, 1 *P. aeruginosa*, 1 *S. maltophilia* y 1 *E. cloacae*), 5 infecciones virales (2 CMV, 1 VRS, 1 VHH-6 y 1 adenovirus), 1 infección

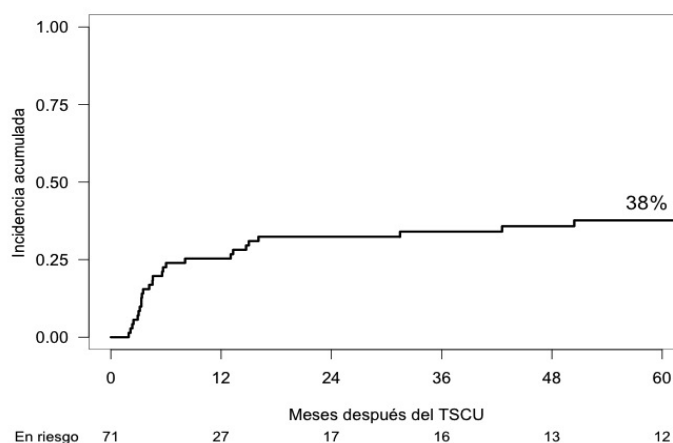
por *C. krusei* y 4 infecciones no documentadas microbiológicamente (2 neumonías, 1 encefalitis y 1 celulitis con shock séptico).



**Figura 71.** Causas de muerte sin recaída en la serie de pacientes con LLA

### 5.3.8. Recaídas

Veintiséis pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 4,5 meses (extremos, 1,9 – 50,4). La incidencia acumulativa de recaída a los 5 años fue de 38% (Figura 72).



**Figura 72.** Incidencia acumulativa de recaída de la serie de LLA

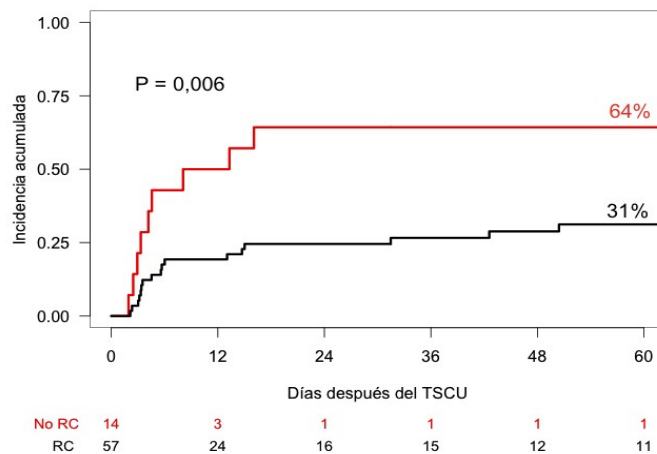
En la Tabla 5.3.11 se resume el análisis univariante y multivariante de la incidencia acumulativa de recaída. Entre las variables que mostraron un valor de  $p$  inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, la única que mostró tener un valor pronóstico independiente fue:

- Estadio de la enfermedad en el momento del al trasplante ( $P = 0,008$ ). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una incidencia acumulativa de recaída más desfavorable.

**Tabla 5.3.11.** Análisis univariante y multivariante de recaída en la serie de LLA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis Multivariante	
		% CI (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Estadio de la enfermedad al TSCU	Activa	31 vs 64	0,006	2,97 (1,33 – 6,65)	0,008
Incompatibilidad KIR	Sí	27 vs 48	0,07		

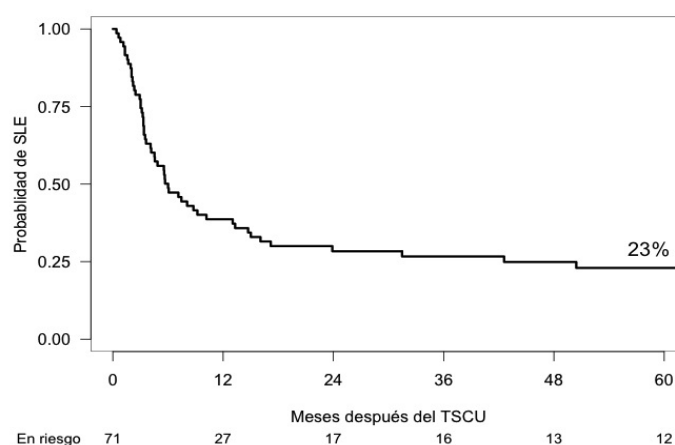
La Figura 73 muestra la incidencia acumulada de recaída según la más discriminante distribución de la única variable que entró en el modelo de regresión.



**Figura 73.** Incidencia acumulada de recaída de los pacientes con LLA según el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU

### 5.3.9. Supervivencia libre de enfermedad

Dieciocho pacientes permanecían vivos y libres de recaída a una mediana de tiempo post-TSCU de 67 meses (extremos, 17 – 138). La mediana de SLE se alcanzó a los 7 meses. La SLE estimada a 1, 3 y 5 años fue de 39 (95% IC, 27 – 50), 27% (95% IC, 16 – 37) y 23% (95% IC, 13 – 33) (Figura 74).



**Figura 74.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LLA

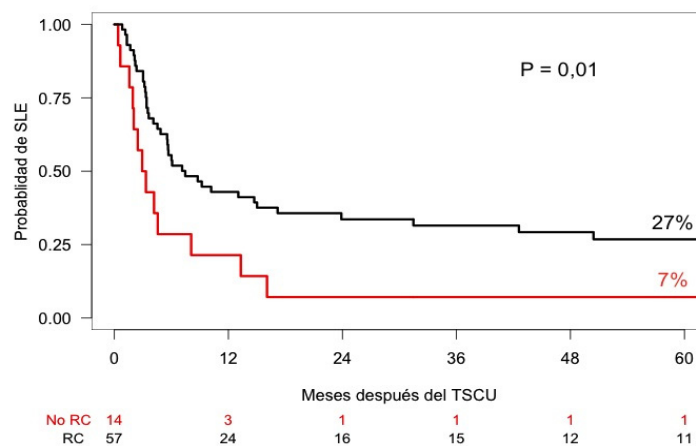
En la Tabla 5.3.12 se resume el análisis univariante y multivariante de la supervivencia libre de enfermedad. Entre las variables que mostraron un valor de p inferior a 0,1 en el análisis univariante que fueron seleccionadas para el análisis multivariante, las únicas que mostraron tener un valor pronóstico independiente fueron:

- Estadio de la enfermedad en el momento del al trasplante ( $P = 0,001$ ). Los pacientes con un estadio avanzado tuvieron una SLE más desfavorable.
- Incompatibilidad ABO ( $P = 0,01$ ). Los pacientes con incompatibilidad ABO mayor tuvieron una SLE más favorable.

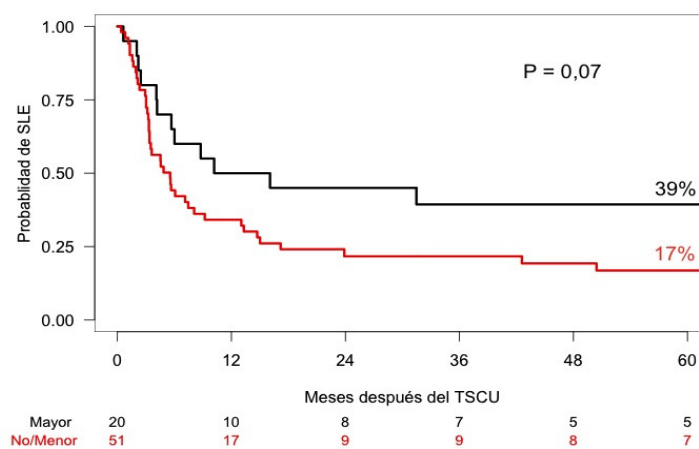
**Tabla 5.3.12.** Análisis univariante y multivariante de SLE en la serie de LLA

Variables	Categoría desfavorable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
		% SLE (5 años)	P	HR (95% IC)	P
Estadio de la enfermedad al TSCU	Activa	7 vs 27	0,01	0,384 (0,201 – 0,733)	0,001
Incompatibilidad ABO	No mayor	17 vs 39	0,07	0,480 (0,249 – 0,927)	0,01

La Figura 75 y Figura 76 muestran la supervivencia libre de enfermedad según la más discriminante distribución de cada variable que entró en el modelo de regresión.



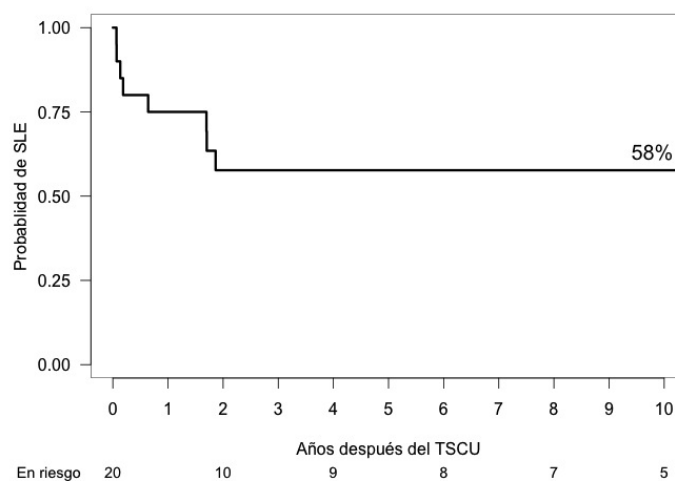
**Figura 75.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LLA según el estadio de la enfermedad en el momento del TSCU



**Figura 76.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LLA según el grado de compatibilidad ABO

#### 5.4. Leucemia mieloide crónica

La experiencia de los primeros 26 pacientes consecutivos con LMC que fueron sometidos a TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe ha sido recientemente publicada.<sup>89</sup> Desde entonces, solo 2 pacientes adicionales han sido trasplantados, ambos en segunda o ulterior fase crónica. Por ello, nos limitaremos en el presente análisis a hacer una actualización de la MSR y SLE de la serie completa de 28 pacientes, además de incluir el artículo mencionado. Los dos nuevos pacientes que amplían la serie fueron trasplantados en fase crónica y están vivos sin recaída. Nueve de los 20 pacientes trasplantados en cualquier fase crónica murieron sin recaída, siendo la MSR a los 10 años es del 42%, mientras que la SLE fue del 58% (Figura 77). A destacar la ausencia de recaídas en este subgrupo de pacientes.



**Figura 77.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMC trasplantados en fase crónica

# Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors in Adult Patients with Chronic Myelogenous Leukemia

Jaime Sanz,<sup>1,2</sup> Pau Montesinos,<sup>1</sup> Silvana Saavedra,<sup>1</sup> Ignacio Lorenzo,<sup>1</sup> Leonor Senent,<sup>1</sup> Dolores Planelles,<sup>3</sup> Luis Larrea,<sup>3</sup> Guillermo Martín,<sup>1</sup> Javier Palau,<sup>1</sup> Isidro Jarque,<sup>1</sup> Jesús Martínez,<sup>1</sup> Javier de la Rubia,<sup>1</sup> Federico Moscardó,<sup>1</sup> David Martínez,<sup>1</sup> Inés Gómez,<sup>1</sup> María López,<sup>1</sup> Miguel A. Sanz,<sup>1</sup> Guillermo F. Sanz<sup>1</sup>

Clinical studies focused on outcomes of umbilical cord blood transplantation (UCBT) for patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in need of allogeneic stem cell transplantation and lacking an HLA-matched adult donor are limited. We analyzed the outcome of 26 adults with CML receiving single-unit UCBT from unrelated donors after myeloablative conditioning at a single institution. Conditioning regimens were based on combinations of thiotepe, busulfan, cyclophosphamide or fludarabine, and antithymocyte globulin. At the time of transplantation, 7 patients (27%) were in first chronic phase (CP), 11 (42%) were in second CP, 2 (8%) were in accelerated phase (AP), and 6 (23%) were in blast crisis (BC). The cumulative incidence (CI) of myeloid engraftment was 88% at a median time of 22 days and was significantly better for patients receiving higher doses of CD34<sup>+</sup> cells. The CI of acute graft-versus-host disease (GVHD) grade II-IV was 61%, that of acute GVHD grade III-IV was 39%, and that of chronic extensive GVHD was 60%. Treatment-related mortality (TRM) was 41% for patients undergoing UCBT while in first or second CP and 100% for patients in AP or BC ( $P < .01$ ). After a median follow-up of 8 years, none of the patients relapsed, giving an overall disease-free survival (DFS) at 8 years of 41%. The DFS for patients undergoing UCBT while in any CP was 59%. These results demonstrate that UCBT from unrelated donors can be a curative treatment for a substantial number of patients with CML. Advances in supportive care and better selection of cord blood units and patients are needed to improve TRM.

*Biol Blood Marrow Transplant* ■: 1-7 (2010) © 2010 American Society for Blood and Marrow Transplantation

**KEY WORDS:** UCBT, Transplantation, CML

## INTRODUCTION

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is no longer the first-line treatment for most patients with chronic myelogenous leukemia (CML) because of the high efficacy of tyrosine-kinase inhibitors (TKIs), such as imatinib [1]. However, a number of patients treated with imatinib will eventually need second-line treatment [2]. For those patients progress-

ing to a more advanced phase of the disease and those in first chronic phase (CP) who fail second-line TKI therapy or harboring a T315I mutation, allogeneic HSCT is recommended [3]. Umbilical cord blood (UCB) could be used as an alternative stem cell source for patient in whom allogeneic HSCT is indicated and lack an HLA-matched adult donor.

Very little information exists on the outcome of patients undergoing UCB transplantation (UCBT) to treat CML. Only 2 previous studies—a preliminary report of a small series of patients from our institution testing feasibility [4] and a recent analysis from the Japan Cord Blood Bank Network (JCBBN) registry [5]—have focused on patients with CML. In addition, some early registry-based studies of patients undergoing UCBT for a variety of hematologic malignancies suggested a particularly poor outcome for patients with CML [6,7].

We report the outcome of a series of adult patients with CML with prolonged follow-up who underwent UCBT with a graft from an unrelated donor at a single

From the <sup>1</sup>Department of Hematology, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; <sup>2</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and <sup>3</sup>Centro de Trasfusión de la Comunidad Valenciana, Valencia, Spain.

*Financial disclosure:* See Acknowledgments, page 7.

Correspondence and reprint requests: Dr Jaime Sanz, Hospital Universitario La Fe, Servicio de Hematología, Avda Campanar 21, Valencia, Spain (e-mail: sanz\_jai@gva.es).

Received March 21, 2010; accepted May 18, 2010

© 2010 American Society for Blood and Marrow Transplantation  
1083-8791/\$36.00

doi:10.1016/j.bbmt.2010.05.014



institution. Apart from confirming the feasibility and efficacy of the procedure in this specific disease, an additional aim of the study was to identify variables influencing short-term and long-term outcomes.

## PATIENTS AND METHODS

### Eligibility Criteria

This report constitutes a retrospective review of all 26 consecutive adult patients with CML who underwent UCBT from unrelated donors at our institution between May 1997 and July 2009. Patients were eligible for enrollment if they met the following criteria: (1) Allogeneic HSCT from an unrelated donor was considered the best therapeutic option; (2) there was no suitable related donor (HLA-identical or one-antigen-mismatched); (3) there was a need for urgent transplantation or lack of an HLA-identical unrelated donor after a search of the international registries; and (4) there was an available UCB unit fulfilling the minimum established criteria for both HLA compatibility between donor and recipient and cell dose. In this regard, UCB units had to share at least 4 HLA antigens with the recipient (HLA class I antigens [A and B] determined by serologic or low-resolution DNA typing and class II antigens [DRB1] by high-resolution DNA typing). In terms of cell dose, a nucleated cell (NC) dose  $>1.5 \times 10^7$  per kg of recipient body weight was required until May 2006. Thereafter, institutional policy required a NC dose  $>2 \times 10^7$  per kg of recipient body weight and a CD34<sup>+</sup> cell dose  $>1 \times 10^5$  per kg of recipient body weight because of our observation of the impact of cell dose on outcome. Our Institutional Review Board approved the protocol, and written informed consent was obtained from all patients according to the Declaration of Helsinki.

### UCB Unit Selection and Management

The search for UCB units was conducted by the Spanish Registry of Bone Marrow Donors (Registro Español de Donantes de Médula Ósea). Among the available UCB units fulfilling the minimum established criteria, units with higher cell dose (considering both NCs and CD34<sup>+</sup> cells) and greater HLA compatibility were selected across the study period. ABO compatibility and year of storage were considered as well. All UCB units tested negative for human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, and human T cell lymphotropic virus type I. All UCB units and mothers were negative for immunoglobulin M antibody to cytomegalovirus (CMV).

UCB units were thawed according to the method of Rubinstein et al. [8], with minor modifications as described elsewhere [9]. Before infusion, a sample was drawn directly from the final bag for cell counts,

including CD34<sup>+</sup> cells [10], cell viability, clonogenic assays [11], and microbiology.

### Conditioning Regimen

All patients received a myeloablative conditioning regimen based on a combination of thiotepa, busulfan (Bu), cyclophosphamide (Cy), or fludarabine (Flu), and antithymocyte globulin (ATG) (Table 1). Until November 2004, 21 patients received thiotepa 5 mg/kg/day on days -9 and -8, oral Bu 1 mg/kg/6 hours or i.v. Bu 0.8 mg/kg/6 hours or on days -7 to -5, Cy 60 mg/kg/day on days -4 and -3, and ATG on days -5 to -2. Thereafter, Cy was substituted by Flu in 5 patients, who received thiotepa 5 mg/kg/day on days -7 and -6, i.v. Bu 3.2 mg/kg as a single daily dose on days -5 to -3, Flu 50 mg/m<sup>2</sup>/day on days -5 to -3, and ATG on days -5 to -2.

In terms of the type of ATG used, the first 15 patients received horse ATG (Lymphoglobuline; Merieux, Lyon, France; total dose, 60 mg/kg), and the subsequent 11 patients received rabbit ATG (Thymoglobulin; Sangstat/Genzyme, Lyon, France; total dose, 8 mg/kg).

### Graft-versus-Host Disease Prophylaxis and Treatment

All patients received cyclosporine 1.5 mg/kg/12 hours i.v., followed by 3-5 mg/kg/12 hours orally when oral intake was possible, with slow tapering starting between days +90 and +180 and discontinuation on day +180 or before if feasible. Cyclosporine was combined with prednisone in the first 22 patients (0.5 mg/kg/day on days +7 to +14 and 1 mg/kg/day on days +14 to +28, with slow tapering to discontinuation on day +180) [9]. Three patients received mycophenolate mofetil 15 mg/kg/12 hours until day +28 and prednisone 1 mg/kg/day on days +14 to +28 in the remaining patient.

Patients who developed acute graft-versus-host-disease (aGVHD) received high-dose methylprednisolone as initial therapy (20 mg/kg/day, with the dose halved every 3 days until it reached 1 mg/kg/day, and tapered gradually thereafter).

### Supportive Care

Patients were nursed in high-efficiency particulate air (HEPA)-filtered rooms. Intravenous access was achieved with a double-lumen tunneled central venous catheter. Granulocyte colony-stimulating factor 5 mg/kg/day was administered s.c. from day +7 until neutrophil engraftment occurred. All patients received oral ciprofloxacin 500 mg/12 hours as antibacterial prophylaxis. Prophylaxis against *Pneumocystis jiroveci* consisted of cotrimoxazole (320/1600 mg trimethoprim/sulfamethoxazole daily) from day -10 to day -2, and then restarted after engraftment and maintained for

**Table 1. Graft- and Transplantation-Related Characteristics\***

HLA compatibility, n (%) <sup>1</sup>	
6 of 6	0 (0)
5 of 6	9 (35)
4 of 6	17 (65)
ABO blood group mismatch, n (%)	
Major	5 (19)
Minor	5 (19)
None	16 (62)
Donor–recipient sex match, n (%)	
Male–male	7 (27)
Male–female	7 (27)
Female–male	8 (31)
Female–female	4 (15)
Year of transplantation, n (%)	
1997-2001	17 (65)
2002-2009	11 (35)
Conditioning regimen, n (%)	
TT + Bu + Cy + ATG	21 (81)
TT + Bu + Flu + ATG	5 (19)
GVHD prophylaxis, n (%)	
Cyclosporine A + prednisone	23 (88)
Cyclosporine A + MMF	3 (12)
Number of NCs before freezing, × 10 <sup>7</sup> /kg	
Median	2.5
Range	1.5-6.9
Number of NCs infused, × 10 <sup>7</sup> /kg	
Median	1.9
Range	1.1-4.9
Number of CD34 <sup>+</sup> cells before freezing, × 10 <sup>5</sup> /kg	
Median	1.2
Range	0.3-2.2
Number of CD34 <sup>+</sup> cells infused, × 10 <sup>5</sup> /kg	
Median	0.9
Range	0.3-2.2

TT indicates thiothepa; Bu, busulfan; Cy, cyclophosphamide; Flu, fludarabine; MMF, mycophenolate mofetil.

\*Percentages may not sum to 100 because of rounding.

a minimum of 1 year or until the cessation of immunosuppression (2 days a week). Fluconazole 100 mg/day orally was administered as antifungal prophylaxis at the beginning of the study period. Starting in November 2003, prophylaxis with fluconazole was substituted by i.v. itraconazole 200 mg/day. All blood products were irradiated and leukocyte-depleted. CMV prophylaxis, infection surveillance, and treatment have been described in detail elsewhere [12]. Nonspecific i.v. immunoglobulin was administered at a dose of 500 mg/kg weekly up to day +100 and then monthly during the first year after transplantation.

## Definitions

Myeloid engraftment was defined as an absolute neutrophil count (ANC) of  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  on 3 consecutive days. Platelet engraftment was defined as a platelet count of  $\geq 20 \times 10^9/L$ , without transfusion support, for 7 consecutive days. Patients who survived for more than 28 days after transplantation and who failed to achieve myeloid engraftment were considered graft failures. Time to myeloid or platelet engraftment was defined as the time required to reach the first day of engraftment. aGVHD and chronic GVHD (cGVHD)

were defined and graded according to standard criteria [13-15].

## Statistical Analysis

The probabilities of engraftment, treatment-related mortality (TRM), GVHD, and relapse were estimated by the cumulative incidence (CI) method (marginal probability) [16]. For CI analysis of engraftment, GVHD, and relapse, death while in complete remission was considered a competing cause of failure, whereas for TRM, relapse was considered the competing event. Unadjusted time-to-event analyses were performed using the Kaplan-Meier estimate [17], and, for comparisons, the log-rank test [18]. Disease-free survival (DFS) was calculated from the date of UCBT. In the analysis of DFS, relapse and death while in complete remission, whichever occurred first, were considered uncensored events. Variables considered for prognostic factor analysis were age, sex, recipient CMV serology, disease status at transplantation, degree of HLA match, donor–recipient sex match, and NC and CD34<sup>+</sup> cell dose before freezing and at infusion. Continuous variables were dichotomized at the most discriminative cutoff point for each outcome. The follow-up of the patients was updated on February 1, 2010. The median follow-up for surviving patients was 99 months (range, 7-153 months). All *P* values reported are 2-sided. Except for the cumulative incidence method, computations were performed using the appropriate programs from the BMDP statistical library (BMDP Statistical Software, Los Angeles, CA) [19].

## RESULTS

### Patient and Disease Characteristics

Table 2 shows the characteristics of the 26 adult patients with CML who underwent UCBT from unrelated donors. In brief, 14 patients were males and 12 females with a median age of 33 years (range, 16-48 years). Seven patients (27%) were in first chronic phase (CP), 11 (42%) were in second CP, 2 (8%) were in accelerated phase (AP), and 6 (23%) were in blast crisis (BC) at the time of transplantation.

All 7 patients in first CP were transplanted without any cytogenetic response; 5 had stable disease, and 2 were in complete hematologic remission. Only one of these patients had received previous treatment with imatinib. This patient achieved complete hematologic response, but had no cytogenetic response after 6 months of treatment. The remaining patients who underwent transplantation while in first CP did so before imatinib became available. Three patients had received a mobilization regimen with mini-ICE as described previously [20], with successful collection

**Table 2. Characteristics of Patients with CML Undergoing UCBT\***

Number of patients	26
Age, years	
Median	33
Range	16-48
Age group, n (%)	
16-20 years	3 (12)
21-30 years	7 (27)
31-40 years	9 (34)
>40 years	7 (27)
Sex, n (%)	
Male	14 (54)
Female	12 (46)
Weight, kg	
Median	63
Range	45-95
Disease status at transplantation, n (%)	
First chronic phase	7 (27)
Second chronic phase	11 (42)
Accelerated phase	2 (8)
Blast crisis	6 (23)
Previous ASCT, n %	4 (15)
CMV serologic status before transplantation, n (%)	
Positive	21 (81)
Negative	5 (19)
Time from diagnosis to transplantation for patients in first CP, months	
Median	19
Range	6-40

CML indicates chronic myelogenous leukemia; UCBT, umbilical cord blood transplantation; ASCT, autologous stem cell transplantation; CP, chronic phase.

\*Percentages may not sum to 100 because of rounding.

of peripheral blood stem cell progenitors that were stored and used as a backup. The median time from diagnosis to transplantation for patients undergoing transplantation while in first CP was 19 months (range, 6-40 months).

Of the 11 patients undergoing transplantation while in second CP, 2 had a previous AP (1 at diagnosis and 1 after imatinib failure) and received an autologous stem cell transplantation (ASCT) to achieve a second CP. The remaining 9 patients had a previous BC, 5 of lymphoid lineage and 4 of myeloid lineage (in 5 patients at initial diagnosis and in 4 after a first CP). To restore second CP, 4 patients received imatinib, 3 patients received acute myelogenous leukemia (AML)-type chemotherapy, and 1 patient received a combination of AML-type chemotherapy and imatinib.

Two patients underwent UCBT while in AP (1 at presentation and 1 progressing from a CP after ASCT). The remaining 6 patients underwent transplantation while in BC. All of these patients had received chemotherapy in an attempt to revert to CP. In 3 of these patients, BC was present at diagnosis; 2 patients relapsed to second BC after initial response to chemotherapy, and 1 patient had refractory disease. In the other 3 patients, BC developed during the course of the disease, after ASCT in 1 patient and after hydroxyurea and interferon therapy in 1 patient. The third patient, who had a T315I mutation, developed

BC on imatinib and relapsed to second BC after initial response to chemotherapy.

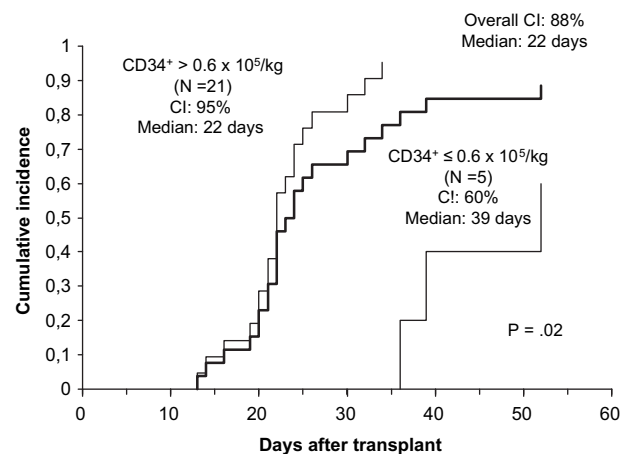
### Cord Blood Unit and Transplant Characteristics

Table 1 shows the characteristics of UCB units and those related to the transplantation procedure. All patients received an HLA-mismatched UCB unit. Donor–recipient disparity in 1 and 2 of 6 HLA antigens was present in 9 patients (35%) and 17 patients (65%), respectively. The median number of NCs and CD34<sup>+</sup> cells infused was  $1.9 \times 10^7/\text{kg}$  (range,  $1.1-4.9 \times 10^7/\text{kg}$ ) and  $0.9 \times 10^5/\text{kg}$  (range,  $0.3-2.2 \times 10^5/\text{kg}$ ), respectively. Five patients (19%) received UCB units with a major ABO blood group mismatch. Eight male patients (31%) received a UCB unit from a female donor.

### Myeloid and Platelet Engraftment

One patient died on day 10 after UCBT without evidence of myeloid engraftment. Two other patients required special considerations; 1 patient who underwent transplantation while in CP died on day 25 without evidence of myeloid engraftment with complete lack of donor chimerism and was considered a graft failure, and 1 patient died on day 47 with an ANC of  $0.4 \times 10^9/\text{L}$  and detection of full donor chimerism and was considered to have a competing event for engraftment. The remaining 23 patients experienced myeloid engraftment at a median time of 22 days (range, 13-52 days). The CI of myeloid engraftment was 88% at 52 days (Figure 1). All patients with myeloid engraftment demonstrated full donor chimerism at the time of reconstitution.

The only variable influencing the time to myelogenous engraftment was CD34<sup>+</sup> cell dose at infusion, with a best cutoff at  $0.6 \times 10^5/\text{kg}$  (Figure 1). The CI rates of myeloid engraftment for patients receiving



**Figure 1.** Cumulative incidence of neutrophil recovery after UCBT, overall and according to the number of CD34<sup>+</sup> cells at infusion (cutoff,  $0.6 \times 10^5/\text{kg}$ ).

UCB units with CD34<sup>+</sup> cells above and below  $0.6 \times 10^5/\text{kg}$  were 95% and 60%, respectively ( $P = .02$ ).

Twelve patients died between 10 and 154 days after UCBT without platelet engraftment. The remaining 14 patients had platelet engraftment at a median of 67 days (range, 29-188 days). The cumulative incidence of platelet engraftment was 54% at 188 days.

### GVHD

All patients developed some grade of aGVHD (grade I in 7 patients, grade II in 7, grade III in 5, and grade IV in 5). The median time to the development of acute GVHD grade II-IV was 14 days (range, 8-38). The CI of grade II-IV and grade III-IV aGVHD at day 100 after UCBT was 61% and 39%, respectively. Skin involvement was observed in 23 patients (grade II in 14, grade III in 2, and grade IV in 1), intestinal involvement was seen in 9 patients (grade II in 2 and grade IV in 4), and liver involvement was seen in 14 patients (grade II in 1, grade III in 3, and grade IV in 4). Four patients died of acute GVHD grade IV.

Eleven of 16 patients at risk developed cGVHD (limited in 2 patients and extensive in 9 patients). The median time to development of cGVHD was 214 days (range, 96-385 days), and the 2-year CI of extensive cGVHD was 60%. Four of 9 patients with extensive cGVHD (45%) had complete resolution and discontinuation of immunosuppressive therapy.

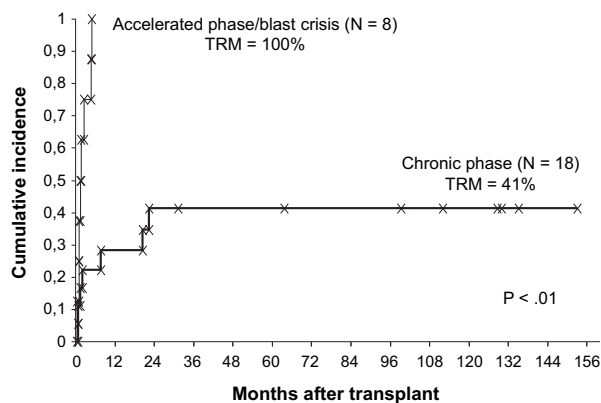
### TRM and Causes of Death

Fifteen transplantation-related deaths occurred at a median time of 56 days after transplantation (range, 10-681 days). The causes of death were infection in 6 patients, GVHD in 5 patients (4 aGVHD and 1 cGVHD), hemorrhage in 2 patients, encephalitis of unknown cause in 1 patient, and veno-occlusive disease in 1 patient. Three of the 6 deaths attributable to infection were bacterial infections (2 with *Acinetobacter baumannii* and 1 with *Staphylococcus aureus*), 1 was an adenovirus infection with invasive aspergillosis, and 1 was interstitial pneumonia without microbiological isolation. The distribution of causes of death did not differ between patients who underwent transplantation while in CP and those who underwent transplantation while in AP or BC.

The CI of TRM was 38% at day 100, 50% at 1 year, and 59% at 8 years. The only variable influencing TRM was disease stage at time of transplantation; the CI of TRM at 8 years was 41% for patients undergoing UCBT while in first or second CP and 100% for those undergoing UCBT while in AP or BC ( $P < .01$ ) (Figure 2).

### Relapse and DFS

No hematologic, cytogenetic, or molecular relapses were observed during the study period. Eleven



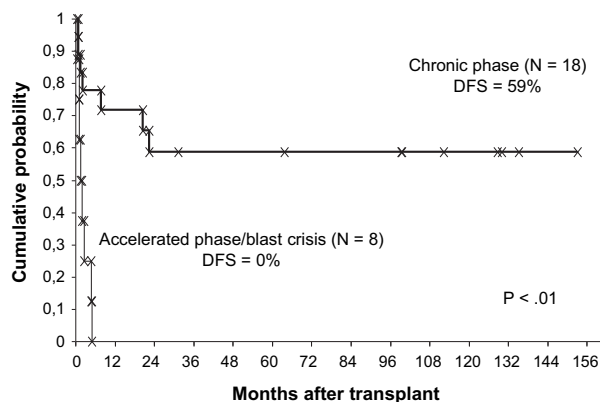
**Figure 2.** Cumulative incidence of TRM according to disease stage at UCBT.

patients remained alive and leukemia-free after UCBT at last follow-up. The overall DFS at 8 years was 41% (95% confidence interval, 21%-61%).

For patients in first CP, 3 of 7 remained CML-free after 129, 130, and 135 months of follow-up, with an 8-year DFS of 43%. Eight of 11 patients who underwent transplantation while in second CP remain alive and leukemia-free, with an 8-year DFS of 69%. Overall, DFS at 8 years was 59% (95% confidence interval, 37%-81%) for patients undergoing UCBT while in any CP, compared with 0% for those undergoing transplantation while in AP or BC ( $P < .001$ ) (Figure 3).

### DISCUSSION

This single-center study with long-term follow-up confirms that single-unit UCBT from unrelated donors after myeloablative conditioning is a feasible alternative for adults with CML undergoing transplantation while in CP. The absence of relapses in our patients confirms the high efficacy of the procedure, although it is hampered by high TRM. We also were able to identify CD34<sup>+</sup> cell dose at time of infusion



**Figure 3.** Kaplan-Meier estimates of DFS according to disease stage at UCBT.

as the main factor associated with myeloid recovery. Although the relatively small sample size and the retrospective nature of this study are limitations, these data may provide clinically useful information to improve the outcome of UCBT in adults with CML in need of allogeneic HSCT through better selection of both UCB grafts and recipients.

Apart from a previous report from our group describing the preliminary data from a series of 9 patients undergoing UCBT [4], only 1 study using data from the JCBBN registry has focused on patients with CML [5]. Thus, we discuss our results in the context of this limited information on UCBT in patients with CML. Moreover, because of the special characteristics of the sample population, our results cannot be extrapolated to those obtained after HSCT using other stem cell sources or donors.

In contrast with the sole previous report on UCBT in CML by Nagamura-Inoue et al. [5], which was based on registry data, our study analyzed a homogeneous population of adults undergoing busulfan-based myeloablative conditioning with closely similar GVHD prophylaxis and supportive care at a single institution. It should be taken into account that the vast majority of transplantations were performed before 2002, the early period of UCBT activity, when quality programs for processing and cryopreserving UCB units, as well as the criteria for unit selection and optimization of clinical management, were not yet well established. It should also be considered that, similar to previous studies, most of the patients were heavily pretreated and underwent transplantation in a very advanced phase of disease.

Our study found a high rate of myeloid engraftment with rapid neutrophil recovery using single-unit UCB that compares favorably with other registry data [5-7]. Rubinstein et al. [6] reported a significantly reduced likelihood of successful engraftment in patients with CML, comparable to that seen in patients with Fanconi's anemia and severe aplastic anemia. The study by the JCBBN also reported a worse-than-expected myeloid engraftment, with a CI of neutrophil recovery of 68% at a median time of 24 days and a graft failure rate of 17% [5]. However, in the current series, the CI of neutrophil recovery was 88% at a median of 22 days, with only 1 patient demonstrating graft failure. Again, CD34<sup>+</sup> cell dose was significantly associated with the speed and rate of engraftment, as reported previously by us and others [21-23].

The apparently higher incidence of aGVHD in this series compared with that previously reported by us in patients with AML undergoing UCBT [22] merits some comment. A possible explanation could be the substantially higher proportion of patients with CML who received horse ATG instead of rabbit ATG in the conditioning regimen, because of the fact that most of them underwent transplantation at the be-

ginning of the UCBT program at our center. In fact, unpublished data from our institution suggest that the type of ATG has a clear impact on the risk of aGVHD. Nevertheless, an intrinsic susceptibility to the development of GVHD in patients with CML compared with patients with other malignant diseases cannot be ruled out, given that this has been reported after UCBT [7] and bone marrow (BM) HSCT [24].

Although we possibly could have underestimated the risk of relapse because of the elevated TRM, it is noteworthy that all 11 patients who survived UCBT (8 of whom underwent transplantation while in second CP after previous BC) remained CML-free after a median follow-up of around 8 years. This finding suggests a powerful graft-versus-leukemia effect after UCBT, as has been observed after unrelated donor allogeneic BM or peripheral blood HSCT [25]. However, the relapse rate seems to be significantly different than that reported for T cell-depleted grafts [26]. This is a particularly important observation, because the low lymphocyte content of UCB grafts and the lower incidence of GVHD after UCBT compared with transplantation with other stem cell sources led to early concerns regarding a possible increased risk of relapse.

Our overall results in terms of DFS were influenced by TRM and the associated risk factors. TRM was relatively high, particularly in patients undergoing transplantation while in BC or AP, as has been described in all series including patients with CML [5-7]. A Eurocord analysis of 171 adults undergoing UCBT for a variety of hematologic malignancies found a significantly higher 2-year CI of TRM (76%) in patients with CML compared with those with other malignant diseases [7]. Moreover, the New York Blood Center reported that the overall incidence of transplantation-related events other than relapse were negatively correlated with the recipient's diagnosis of CML [6]. A possible explanation for this finding is the advanced phase of the disease and the cumulative drug-related toxicity at the time of transplantation for the vast majority of patients. In addition, we should consider that most transplantations were performed in the early period of UCBT, before the imatinib era. Thus, those results should be interpreted cautiously, because they do not necessarily reflect current practice. It is likely that pretransplantation imatinib mesylate will reduce the TRM rates in more recent years by reducing the tumor burden at the time of transplantation and by avoiding exposure to more toxic treatments, as has been described in the unrelated donor BM transplantation setting [27,28].

In conclusion, our study shows that single-unit UCBT from an unrelated donor after myeloablative conditioning can be a curative treatment for a substantial number of patients with CML in need of HSCT. Because of its impact on engraftment, CD34<sup>+</sup> cell

dose should be considered when selecting UCB units. Because TRM is the most important limitation of the procedure, advances in supportive care and better selection of UCB units and patients are needed. More specific studies in adults with CML undergoing UCBT from unrelated donors are warranted to definitely establish the role of the procedure in the TKI era.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Shirley Weiss for data collection and management.

**Authorship Statement:** Jaime Sanz and Guillermino F. Sanz conceived the study and interpreted the data; Jaime Sanz wrote the manuscript and performed the statistical analyses; and Pau Montesinos, Silvana Saavedra, Ignacio Lorenzo, Leonor Senent, Dolores Planelles, Luis Larrea, Guillermo Martín, Javier Palau, Isidro Jarque, Jesús Martínez, Javier de la Rubia, Federico Moscardó, David Martínez, Inés Gómez, María López, and Miguel A. Sanz reviewed the manuscript and contributed to the final draft.

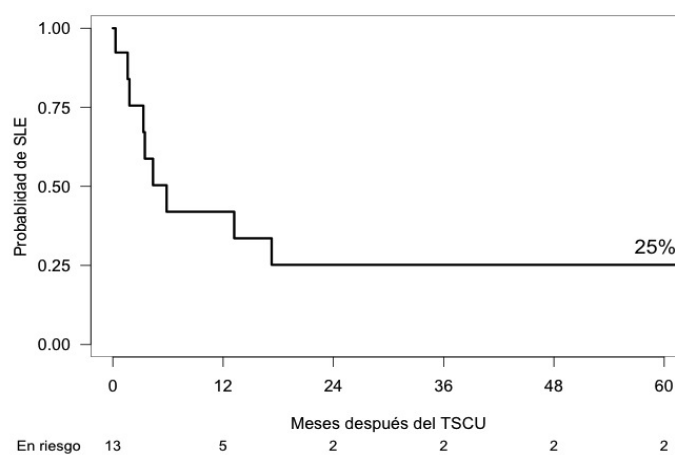
**Financial disclosure:** The authors have nothing to disclose.

## REFERENCES

- Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009;27:6041-6051.
- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood*. 2008; 112:186a.
- Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009; 22:431-443.
- Sanz GF, Saavedra S, Jimenez C, et al. Unrelated donor cord blood transplantation in adults with chronic myelogenous leukemia: results in nine patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:693-701.
- Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:241-251.
- Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou M, et al. Outcome among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. 1998;339:1565-1577.
- Arcese W, Rocha V, Labopin M, et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91:223-230.
- Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92: 10119-10122.
- Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*. 2001;98:2332-2338.
- McNiece I, Kern B, Zilm K, et al. Minimization of CD341 cell enumeration variability using the ProCOUNT standardized methodology. *J Hematother*. 1998;7:499-504.
- Mossuz P, Dobo I, Geneway MC, et al. Use of collagen for standardization of PBSC graft quality evaluation: a multicenter comparative analysis of commercial collagen-based and methylcellulosebased colony-forming unit (CFU) assay kits. *J Hematother*. 1998;7:351-359.
- Montesinos P, Sanz J, Cantero S, et al. Incidence outcome and risk factors of cytomegalovirus infection and disease after umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:730-740.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295-304.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15:825-828.
- Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PI, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980;69:204-217.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley JA, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18:665-706.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163-170.
- Dixon WJ. *BMDP Statistical Software*. Berkeley, CA: University of California Press; 1990.
- Carella AM, Lerma E, Celesti L, et al. Effective mobilization of Philadelphia chromosome-negative cells in chronic myelogenous leukaemia patients using a less intensive regimen. *Br J Haematol*. 1998;100:445-448.
- Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009;94:827-832.
- Sanz J, Sanz MA, Saavedra S, et al. Cord blood transplantation from unrelated donors in adults with high-risk acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:86-94.
- Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1341-1347.
- Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5728-5734.
- Carreras E, Jiménez M, Gómez-García V, et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37: 33-40.
- Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leucemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med*. 1988;108:806-814.
- Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112:3500-3507.
- Saussele S, Lausker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115: 1880-1885.

### 5.5. Síndromes mielodisplásicos

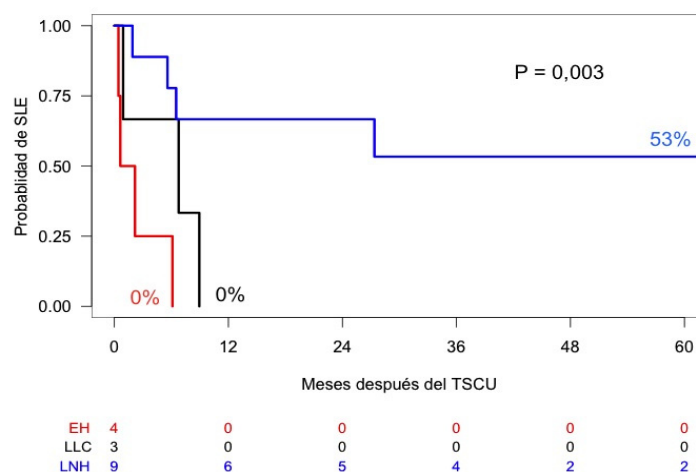
En el presente estudio se incluyeron 13 pacientes (7%) que fueron sometidos a TSCU mieloablativo por un SMD, 11 con anemia refractaria con exceso de blastos (5 tipo 1 y 6 tipo 2), 1 SMD/SMPC inclasificable y 1 SMD hipoplásico. A destacar que 11 pacientes de esta serie (85%) heterogénea de SMD fueron trasplantados en una fase avanzada de la enfermedad. Nueve pacientes murieron sin recaída, 1 paciente murió tras recaer y los restantes 3 pacientes permanecen vivos y en remisión. La MSR y la SLE de los pacientes con SMD a los 5 años es del 70% y del 25%, respectivamente. La Figura 78 muestra la SLE del conjunto de la serie de SMD,



**Figura 78.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con SMD

## 5.6. Linfomas y otros síndromes linfoproliferativos

Dieciséis pacientes, 9 con LNH, 3 con EH y 3 con LLC, fueron sometidos a TSCU de DNE en el Hospital Universitario La Fe. A destacar que 9 pacientes de esta serie (56%) heterogénea de síndromes linfoproliferativos fueron trasplantados con enfermedad activa y el mismo número de pacientes habían recaído tras la realización de un TPH autólogo previo. Cinco pacientes permanecen vivos y en remisión, siendo todos LNH. La MSR y la SLE de los pacientes con LNH a los 5 años es del 22% y del 53%, respectivamente. De los pacientes con LLC, 2 recayeron y 1 murió sin recaída, mientras que de los 4 con EH, 3 murieron sin recaída y el restante murió tras recaer. La Figura 79 muestra la SLE de la serie de síndromes linfoproliferativos según los tres grupos de enfermedades, LNH, EH y LLC.



**Figura 79.** Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con linfomas y otros síndromes linfoproliferativos



## **6. DISCUSIÓN**



Los resultados de este estudio muestran que el TSCU es un procedimiento alternativo de TPH que produce una alta tasa de prendimiento del injerto y puede ser una opción curativa para muchos pacientes adultos con neoplasias hematológicas en los que, estando indicado un TPH, no disponen de un donante familiar HLA idéntico. El análisis de una amplia serie de pacientes con leucemia, linfoma y una variedad de otras neoplasias oncohematológicas en los que se realizó un TSCU mieloablativo nos ha permitido tener un conocimiento más preciso de las variables que pueden influir en los resultados terapéuticos de este procedimiento de trasplante. El conocimiento de los factores ligados al paciente, a su enfermedad, así como a aspectos metodológicos relacionados con el procedimiento del TSCU, que pueden determinar el injerto hematopoyético y su velocidad de recuperación, así como la incidencia de EICH aguda y crónica, y la mortalidad ligada o no a la recaída entre otros aspectos de los resultados, creemos que pueden ser determinantes para la implementación de medidas específicas de mejora de este procedimiento en la práctica clínica.

Dada la amplitud de la serie analizada, el estudio se planteó esquemáticamente en dos niveles, un análisis de la serie global, que incluye los primeros 199 pacientes sometidos a TSCU mieloablativo en el Hospital Universitario La Fe, y diversos análisis específicos de enfermedad. Este planteamiento de análisis nos pareció que, además de darnos una información complementaria, podría evitar algunos sesgos ligados a características propias de las enfermedades subyacentes. En este sentido, los análisis específicos de enfermedad fueron particularmente detallados en LMA, LLA y LMC, enfermedades que constituyen el 83% de la serie global, haciendo un análisis menos pormenorizado en el resto de enfermedades hematológicas malignas dada su heterogeneidad y menor tamaño muestral.

Es evidente que el estudio adolece de algunas debilidades metodológicas inherentes a los estudios de cohortes históricas, por otro lado denominador común a la práctica totalidad de estudios de TSCU en la literatura. Pero no es menos cierto que habiendo sido llevado a cabo en un único centro, esto le confiere algunas ventajas sobre los estudios basados en registros como Eurocord, IBMTR, New York Blood Bank y JMDP/JCBBN, que hasta ahora han suministrado gran parte de la información disponible sobre el TSCU. A este respecto, hemos de resaltar que a pesar del importante crecimiento de TSCU en todo el mundo, la información sobre los resultados de este procedimiento en adultos es aún en general muy limitada, pero particularmente la proveniente de centros únicos, que prácticamente se limita a la suministrada por los estudios realizados en la Universidad de Minnesota, la Universidad de Tokio y nuestra propia institución, el Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Así pues, en este

particular escenario es en el que enmarcaremos la discusión de los resultados del presente estudio basado en una amplia experiencia de pacientes adultos sometidos a TSCU.

De entre las características de la serie, es de interés comentar algunos aspectos. En primer término, debemos destacar que un tercio de los pacientes fueron trasplantados con una edad superior a 40 años, aunque sólo una selecta minoría (2%) superaba los 50 años. Este perfil de edad supone un desplazamiento de la actividad de TSCU hacia edades más maduras (datos no mostrados), probablemente como consecuencia de la curva de aprendizaje y de una creciente confianza en el procedimiento. Como es común a la mayoría de series de TPH de donantes alternativos, los pacientes tenían enfermedades hematológicas malignas con muy pobre pronóstico, principalmente leucemias agudas (69%) en fases avanzadas o en fases más precoces pero con citogenética, estado mutacional u otros rasgos desfavorables o de muy alto riesgo. Además, una proporción no despreciable (12%) habían sido sometidos previamente a un autotrasplante, que es un factor que, como discutiremos más adelante, tiene un impacto negativo sobre la MSR. Otro aspecto a tener en consideración en nuestra serie es la alta proporción de pacientes con anticuerpos anti-CMV (78%), correspondiente a lo esperable para la población española adulta. Esta circunstancia desfavorable, que en cierto modo condiciona el riesgo de desarrollo de infección y de enfermedad por CMV, con su impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a TSCU, deberá tenerse en cuenta al interpretar los resultados y compararlos con series en las que la proporción de pacientes seronegativos al CMV es netamente inferior.

En relación con las unidades de SCU, merece una particular mención que éstas han sido suministradas por bancos de cordón españoles en un tercio de la serie (34%), especialmente del banco de Barcelona, habiéndose incrementado hasta algo más de la mitad (55%) en los tres últimos años (datos no mostrados). Con esta progresión, no sería descartable alcanzar a medio plazo la autosuficiencia en el suministro de unidades de SCU sólo de bancos de cordón nacionales, con las implicaciones logísticas y económicas positivas que eventualmente esta circunstancia puede tener. Los grados de incompatibilidad HLA, KIR y ABO, así como las dosis celulares infundidas en los pacientes de nuestra serie, no merecen a nuestro entender mayor comentario que el meramente descriptivo así como su implicación en los resultados terapéuticos que discutiremos más adelante.

Una de las razones que se han esgrimido para explicar la limitada extensión del uso del TSCU en adultos, especialmente en los primeros años de su implantación, ha sido el bajo recuento celular de las unidades de sangre de SCU en comparación con los inóculos empleados en el TPH de médula ósea o de sangre periférica. Una menor riqueza en células progenitoras de las unidades de SCU llevaría a un enlentecimiento en el tiempo de recuperación hematopoyética tras el trasplante y a una mayor preocupación de que ello resulte en un incremento en las tasas de fallo de injerto. Por ello, desde un principio se han concebido estrategias diversas para tratar de mejorar la velocidad y la tasa de injertos y consecuentemente la morbimortalidad relacionada. Entre algunas de las estrategias propuestas, debemos destacar la administración de dos unidades de SCU,<sup>90</sup> la co-infusión de una unidad de SCU junto a progenitores obtenidos de sangre periférica de un donante auxiliar (“trasplante dual”),<sup>91</sup> la expansión *ex vivo*<sup>92</sup> y la inoculación intraósea de la SCU.<sup>93</sup> A nuestro entender, ninguno de estos intentos ha demostrado, hasta el momento, ventajas claras en los resultados cuando se comparan con la administración de una única unidad de SCU no manipulada. No obstante, actualmente están llevándose a cabo algunos ensayos clínicos comparando prospectivamente en estudios aleatorizados algunas de las estrategias antes mencionadas entre sí.<sup>94</sup> Entre tanto, hasta que estos estudios no demuestren una eventual ventaja de alguna de estas estrategias, nuestro grupo ha optado por intentar reducir la tasa de fracasos de injerto y aumentar la velocidad de prendimiento, pretendiendo con ello disminuir la morbilidad y mortalidad relacionada, haciendo especial hincapié en mejorar la selección de las unidades de SCU y de los pacientes, así como implementar cambios en el acondicionamiento y prevención de la EICH que eventualmente pudiesen impactar favorablemente en los resultados.

En relación con los cambios en los acondicionamientos mieloablativos, el GETH ha realizado sucesivos intentos que merecen ser comentados. Así, el primer protocolo del GETH, iniciado en 2002, ya demostró una velocidad de prendimiento mieloide muy satisfactoria (mediana, 22 días).<sup>40</sup> En dicho protocolo, el régimen de acondicionamiento se basó en la administración de tiotepa, busulfán, ciclofosfamida y ATG. Un comparación histórica de los pacientes trasplantados en el Hospital Universitario La Fe mostró que los pacientes que recibieron el protocolo mencionado del GETH, también desarrollaron menos EICH aguda que los que habían sido tratados en periodos históricos previos en este centro.<sup>41</sup> Sin embargo, la MRT con el nuevo protocolo continuó siendo elevada, especialmente en los pacientes de mayor edad y trasplantados en fase avanzada de su enfermedad. Basados en esta experiencia, las

modificaciones introducidas en un nuevo protocolo del GETH en 2005 tuvieron como principal objetivo, por tanto, reducir la TRM.

El régimen de acondicionamiento de este protocolo GETH 2005 introdujo dos modificaciones, la administración de busulfán IV en dosis única diaria, en vez de la formulación oral o IV en 4 dosis diarias, y la sustitución de la ciclofosfamida por fludarabina. Algunos estudios previos habían aportado información sugestiva del beneficio que podría obtenerse con estas modificaciones relevantes en el régimen de acondicionamiento. Así, diversas series habían comunicado una reducción aparente tanto de la incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática como de la MRT a los 100 días con el uso de busulfán IV,<sup>42,43,44</sup> probablemente debido a la mejor farmacocinética y menor variabilidad interindividual de esta formulación del busulfán. En relación al otro cambio en el acondicionamiento, es decir la sustitución de la ciclofosfamida por fludarabina, dos series que habían combinado busulfán IV con fludarabina en regímenes mieloablativos reportaron unas tasas de MRT y de SLE realmente muy sugerentes y atractivas.<sup>45,46</sup> Los resultados obtenidos con el protocolo GETH 2005 recientemente publicados,<sup>47</sup> confirmaron una elevada tasa de injerto mieloide y una morbilidad y mortalidad tóxica precoz probablemente disminuida en lo concerniente a la toxicidad extrahematológica de los fármacos. Sin embargo, aparentemente esto no se tradujo en una reducción significativa de la mortalidad infecciosa que continua siendo importante.

Una vez más, el GETH puso en marcha en 2007 un nuevo protocolo con la intención principal de reducir la MRT. Para ello, de nuevo se implementaron dos modificaciones, una discreta reducción de la dosis de Timoglobulina<sup>®</sup> en el régimen de acondicionamiento y la sustitución de la prednisona por MFM en la profilaxis de la EICH, ambos para reducir la inmunosupresión y acelerar la reconstitución inmune post-trasplante. Desafortunadamente, los resultados del protocolo GETH 2007 al compararse con los del protocolo previo GETH 2005 han mostrado un impacto negativo sobre el injerto y la MRT precoz (datos no publicados). Esta experiencia llevó en 2009 a diseñar un nuevo protocolo GETH, aún vigente, en el que se ha sustituido el MFM del régimen de profilaxis de la EICH por un ciclo corto de prednisona de 2 semanas. Resulta obvio que todos estos intentos que ha llevado a cabo el GETH para optimizar el acondicionamiento mieloablativo y la profilaxis de la EICH en el TSCU han tenido su impacto en la serie que analizamos en el presente estudio y, por tanto deberemos tenerlos en consideración al interpretar nuestros resultados.

Nuestro estudio pone de manifiesto que el TSCU produce una alta tasa de injerto mieloide, tanto en la serie global como en las series específicas de enfermedades, en las que se observa también una rápida recuperación de neutrófilos alrededor de las tres semanas. A este respecto, nuestros resultados se comparan favorablemente con series que incluyeron niños<sup>95</sup> y adultos,<sup>96,97</sup> así como con otras en las que se usó doble cordón<sup>90</sup> o infusión intraósea con intención de facilitar el injerto.<sup>93</sup> No obstante, creemos merece un comentario el hallazgo de una aparente tasa inferior de injerto mieloide que se observó en los pacientes con LMC (88%) cuando se compara con la observada en los pacientes con LMA y LLA (95% y 94%, respectivamente). Aunque algunas series de registros han descrito una probabilidad reducida de injerto mieloide en la LMC,<sup>98,99</sup> no podemos descartar que esta observación sea debida a un sesgo de selección en lugar de ser un problema específico ligado a la enfermedad subyacente. Una explicación de este posible sesgo podría estar relacionada con que la mejora de los criterios de selección y de la calidad de las unidades de SCU que se ha producido en los últimos años que, por tanto, afectaría a un número relativamente pequeño de pacientes con LMC debido a la reducción en la actividad trasplantadora que se ha producido en esta enfermedad desde la introducción de los inhibidores de tirosínquinasa. De hecho, estudios previos de nuestro grupo<sup>100,101</sup> y de otros<sup>102</sup> han confirmado que tanto la velocidad como la tasa de injerto mieloide están asociadas con la dosis celular de CD34 y éstas eran en general más bajas en el pasado que en la actualidad. No obstante, la adquisición de una experiencia mayor en los próximos años en la LMC resolverá si la tasa y la velocidad del injerto mieloide están realmente disminuidas en esta enfermedad o si, como parece, se trata de una simple apariencia ligada a la dosis celular de las unidades de SCU.

En relación con las variables que mostraron tener un valor independiente en el injerto mieloide, tanto en la serie global como en cada una de las enfermedades más representativas, llama la atención la presencia constante de la dosis de células CD34, tanto en el producto final infundido (serie global y LMC) como en la muestra antes de la congelación de la unidad de SCU (LMA y LLA). Aunque convencidos de una segura relación entre los recuentos celulares en cualquiera de las fases en que se midan, se nos escapan las razones que llevan a que unas veces sea la dosis celular antes de la congelación o en el momento de ser infundida, tanto expresada en número absolutos como relativas al peso del receptor, la que emerja con mayor peso en la ecuación de regresión. Lo que parece es que la dosis de CD34 que contiene la unidad de SCU es un marcador de calidad determinante en el injerto mieloide. Este hallazgo recurrente en

todos nuestros estudios, nos lleva a considerar que el uso de la dosis de CNT como criterio único en la selección de una unidad de SCU, como preconizan algunos,<sup>103,104</sup> es restrictivo además de discutible. Nuestro criterio, por tanto, es que, sin olvidar la CNT, debe tenerse en consideración también la dosis de células CD34 positivas a la congelación como criterio adicional en la selección de la unidad más conveniente.<sup>105</sup> Aunque la dosis de células CD34 positivas infundidas probablemente tenga mayor importancia, es obvio que este parámetro no nos permite ser usado para la selección de la unidad de SCU ya que ésta se determina una vez seleccionada la unidad. No obstante, la celularidad infundida podría condicionar una alerta en los pacientes en que el rendimiento celular final fuese eventualmente bajo. Con respecto a otras variables que han mostrado una influencia en el injerto, se nos hace difícil de interpretar, como el valor predictivo inconsistentemente encontrado del estadio de la enfermedad en la serie global, y de la profilaxis de EICH en las LLA. El impacto desfavorable en el injerto de los estadios avanzados podría tener que ver con el daño en el microambiente medular de enfermos multitratados. El impacto negativo de la profilaxis de la EICH con MMF merece una consideración especial. Además de lo previamente comentado en relación con los resultados del GETH 2007, en el que la sustitución de la prednisona por MMF resultó en un empeoramiento del injerto, otros autores han llamado también la atención recientemente sobre este posible efecto deletéreo.<sup>106</sup> Es sabido que el MMF produce cierta mielotoxicidad, pero también podría especularse que su efecto podría estar mediado por la inhibición de la proliferación y función citotóxica en las células NK.<sup>107</sup>

La tasa y la velocidad del injerto plaquetar son una de las dificultades inherentes al TSCU. Ciertamente es que ésta se produce a los 100 días del trasplante en prácticamente dos tercios de los pacientes, recuperándose una pequeña proporción adicional en las 4-8 semanas subsiguientes, pero ello contribuye sin duda a un incremento de los requerimientos transfusionales y de la morbilidad hemorrágica, aunque no tanto a la mortalidad que se estima alrededor del 3%. De nuevo, observamos diferencias claras entre los subgrupos analizados y en una línea similar a lo observado con respecto al injerto mieloide. Así, la tasa de injerto plaquetar en la LMC fue objetivamente más baja (54% a los 6 meses) que en las series de pacientes con LMA y LLA (68% a los 100 días en ambas). También, como en el injerto mieloide, no estamos seguros de que este hallazgo tenga relación con la enfermedad subyacente, sino que probablemente sea debido a un sesgo ligado a los sucesivos periodos del estudio en que se ha realizado la actividad trasplantadora en unas y en otras enfermedades. Mientras la mayor parte de



la actividad trasplantadora en pacientes con leucemia aguda corresponde a los últimos años, beneficiándose de la mejor selección de las unidades, entre otras mejoras, la mayoría de pacientes con LMC fueron trasplantados en el periodo históricamente más precoz de dicha actividad.

Aunque el injerto plaquetar tiene su propia cinética, es altamente probable la subordinación de algunas de los factores que influyen en el injerto mieloide también tengan su influencia en el injerto plaquetar. De hecho, la dosis de células CD34, el estadio de la enfermedad y la profilaxis de la EICH también aparecen como variables con valor pronóstico independiente del injerto plaquetar, como ya sucediera en el injerto mieloide. También aquí se nos antoja difícil interpretar el hallazgo inconsistente del valor predictivo del sexo del receptor en la LMA y de la relación sexo del donante y del receptor en la serie global. Es interesante que el impacto desfavorable del sexo se observa en los pacientes varones con LMA y en los varones que recibieron una unidad de mujer.

En el caso del injerto plaquetar, las posibilidades de continuar mejorando la tasa y la velocidad del injerto más allá de lo que aparentemente se ha logrado con la mejor selección de unidades de SCU en los últimos años, dependerán de concebir nuevas estrategias que contribuyan a disminuir la morbilidad y mortalidad hemorrágica asociada a la trombocitopenia intensa y prolongada que se observa en los TSCU. Aunque se ha sugerido que el TSCU realizado mediante infusión intraósea acorta el prendimiento plaquetar,<sup>93</sup> no hay una demostración clara de ésta ni de otras ventajas que se han atribuido a dicho procedimiento. Quizás el uso de los nuevos productos miméticos de la trombopoyetina, como romiplostim o eltrombopag, podrían jugar algún papel en este contexto, pero tampoco disponemos de ninguna evidencia que lo confirme. Debemos, por tanto, esperar a que estudios prospectivos bien diseñados permitan conocer si la infusión intraósea o el uso de trombocitomiméticos, entre otras medidas, pueden aumentar la tasa de injerto plaquetar y acortar los periodos de trombocitopenia.

Como ha sido descrito en estudios previos que compararon el TPH de DNE según las diferentes fuentes de progenitores,<sup>11,12,108</sup> en el presente estudio se confirma una incidencia de EICH aguda relativamente baja después de un TSCU, particularmente si se tiene en cuenta que la inmensa mayoría (95%) de los pacientes de nuestra serie se hicieron en condiciones de identidad HLA entre donante y receptor de un máximo de 5 de 6 antígenos, con dos tercios de la serie difiriendo en 2 antígenos (identidad 4 de 6). En estas condiciones de identidad HLA, la tasa de EICH de grado

avanzado esperable en un TPH de sangre periférica o médula ósea de DNE hubiera sido inasumible. No obstante, a pesar de la relativamente baja incidencia de EICH aguda grado II-IV (35%) y III-IV (21%), no deja de ser una proporción considerable y un motivo de preocupación por la morbilidad y mortalidad que condiciona esta grave complicación. Aunque la mortalidad directamente atribuible a EICH aguda y crónica en el presente estudio representó el 6,6% y el 4,4%, respectivamente, no puede descartarse la implicación indirecta de la EICH en otras causas de mortalidad, particularmente en la mortalidad infecciosa asociada a la prolongada inmunosupresión que se observa tras la realización de un TSCU. En relación con la incidencia de EICH, como hemos mencionado más arriba, ésta ha sido encontrada generalmente más baja que con otras fuentes de progenitores, excepto en la serie de pacientes con LMA reportada por Ooi et al,<sup>7</sup> quienes observaron una incidencia de EICH aguda grado II-IV del 81% y crónica del 84%. Aunque es cierto que la mayoría fueron EICH aguda grado II y crónica limitada, es realmente una incidencia alta que no hemos observado en nuestro estudio. Al parecer, el TPH con dos unidades de SCU podría condicionar una tasa de EICH mayor que la habitualmente encontrada con una sola unidad, como es el caso de nuestros pacientes, pero esto deberá también demostrarse en los estudios prospectivos aleatorizados actualmente en marcha.<sup>94</sup>

En relación con los factores de riesgo de EICH en los pacientes sometidos a TSCU, resulta de interés la observación de una relación entre la enfermedad subyacente y una tasa significativamente inferior de EICH grado II-IV en los pacientes con leucemia aguda (LMA o LLA) comparado con el resto de neoplasias hematológicas. Este hallazgo fue ya objeto de discusión en nuestra publicación de la experiencia en la LMC,<sup>89</sup> en la que ya destacábamos la aparentemente más alta incidencia de EICH aguda en esta enfermedad cuando la comparábamos con estudios previos de TSCU en pacientes con LMA. Entonces especulábamos sobre el posible papel de los distintos tipos de ATG usados en diferentes periodos históricos. Mientras que en periodos iniciales de nuestro programa de TSCU usábamos ATG de caballo en el acondicionamiento, en años más recientes se ha usado ATG de conejo. Los cambios sufridos en las indicaciones de trasplante para las distintas enfermedades durante el periodo de estudio podrían determinar un sesgo al coincidir con estos cambios en el uso de ATG. No obstante, no puede descartarse una mayor susceptibilidad intrínseca para desarrollar EICH en pacientes con LMC, y por qué no en otras enfermedades, en comparación con las leucemias agudas. De hecho, este hecho ha sido resaltado en series de pacientes con LMC tras TSCU<sup>109</sup> y alo-TPH de médula ósea.<sup>110</sup> El impacto

desfavorable de la mayor CNT en la incidencia y gravedad de la EICH observada en los pacientes con LMA podría relacionarse con la mayor dotación de linfocitos que supuestamente debe asociarse en las unidades más celulares, pero no está claro por qué este hallazgo no se reprodujo en la serie global ni en las series del resto de enfermedades. Que el uso de acondicionamientos conteniendo linfoglobulina en lugar de timoglobulina y ciclofosfamida en lugar de fludarabina hayan mostrado un efecto desfavorable en la incidencia de EICH grado II-IV en la serie global y en la de pacientes con LLA, respectivamente, no resultan tan sorprendentes. De hecho, los datos actualmente disponibles acumulan muchas evidencias en favor de la timoglobulina por un mayor efecto inmunosupresor<sup>111</sup> así como una mejor preservación de la población de linfocitos T reguladores.<sup>112</sup> El efecto favorable de la fludarabina en la prevención de la EICH podría justificarse, al menos en parte, no solo por un mayor impacto sobre el sistema inmune, sino también por un menor efecto lesivo sobre las mucosas.<sup>113</sup> Finalmente, no encontramos una explicación para interpretar el hallazgo de que una perfecta compatibilidad ABO se comporte como un factor desfavorable con valor pronóstico independiente para el desarrollo de EICH aguda y también de crónica extensa, aunque el impacto sobre esta última podría explicarse como un efecto subordinado al desarrollo de la primera. No obstante, aunque en la literatura no se encuentran datos de una asociación entre incompatibilidad ABO y EICH en el sentido de nuestro hallazgo, tampoco hay pruebas convincentes en el sentido de una mayor incidencia de EICH en alo-TPH con incompatibilidad ABO.<sup>114</sup>

Con respecto a la MSR, dos aspectos nos llaman particularmente la atención. De un lado, al igual que con la tasa de injerto y la de EICH, las leucemias agudas, tanto mieloides como linfoides, tuvieron un perfil de MSR más favorable que el observado en los pacientes con otras enfermedades hematológicas malignas. Por otro lado, mientras la MSR precoz (a los 100 días) fue aceptable en la LMA y en la LLA (12% y 15%, respectivamente), ésta siguió ocurriendo más tardíamente, especialmente durante los 18 primeros meses postrasplante, hasta alcanzar tasas preocupantes algo superiores al 35% (37% y 38% a los 5 años, respectivamente). La infección fue sin duda la principal causa de la MSR (alrededor del 55-60%) y ésta fue producida por una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, virus, micobacterias e incluso parásitos. A destacar que el perfil de causas de MSR fue prácticamente superponible en las distintas enfermedades y, por tanto, en la serie global. La implementación de medidas más eficaces de prevención y tratamiento de los distintos tipos de infección es, sin duda, el mayor desafío para reducir la elevada MSR actual.

Tras las infecciones, la mortalidad atribuible a EICH es otro de los nichos con claro espacio para la mejora que, en gran medida, dependerá de los progresos que en cualquier ámbito del alo-TPH pueda hacerse para una más eficaz prevención y tratamiento de esta devastadora complicación. No obstante, hay que tener en cuenta que una cuarta parte de las causas de MSR se distribuyen entre una variedad de complicaciones letales de patogenia muy diversa entre las que destacan las hemorragias y la enfermedad linfoproliferativa asociada a virus de Epstein-Barr, entre otras.

Como se mencionó anteriormente, en su conjunto los pacientes con una enfermedad oncohematológica distinta de una leucemia aguda tuvieron una MSR significativamente mayor que la de los pacientes diagnosticados de LMA y LLA, erigiéndose como el único factor con valor pronóstico independiente en el análisis multivariante. Pero es muy interesante también la confirmación de un hallazgo previamente reportado por nosotros<sup>101</sup> de que los pacientes que habían recibido un trasplante autólogo previo tenían una MSR extremadamente alta, siendo de hecho la variable con valor pronóstico independiente en el análisis multivariante de mayor peso en los pacientes con LMA. La selección de la relación entre el sexo del donante y del receptor por el modelo de regresión en la serie de LMA no deja de sorprendernos. Aunque es un factor pronóstico bien establecido en el contexto del alo-TPH un mayor riesgo de MSR en receptores de sexo masculino que reciben inóculos de donantes femeninos, este efecto siempre se ha atribuido a una mayor exposición de las mujeres a antígenos alogénicos durante la gestación.<sup>115,116</sup> En el contexto del TSCU, este hallazgo no puede justificarse con esta explicación dada la ausencia de exposición de la inmunidad del feto a alo-antígenos y, por tanto, sin posibilidad de aloinmunización. Ante nuestro hallazgo, nos preguntamos si el efecto desfavorable de la relación donante femenino – receptor masculino sea debido a un problema inherente a la disparidad de sexo por sí mismo, y no como tradicionalmente ha sido interpretado.

Hay una tendencia a minimizar el valor de los hallazgos derivados del análisis univariante en contraposición a una exagerada valoración de las variables seleccionadas en el análisis multivariante. Sin embargo, algunas de las variables significativas en el univariante que no son seleccionadas para el modelo de regresión pueden dar una información clínicamente relevante y nos suscitan algún comentario. Es el caso del impacto del número de disparidades HLA en la MSR, resultando aparentemente más favorable tener dos disparidades que tener una o ninguna. Este hallazgo aparentemente paradójico, ya encontrado en estudios previos del GETH,<sup>47</sup> no

demuestra una ventaja real de la mayor disparidad HLA entre donante y receptor, pero podemos inferir al menos que no se comporta peor. La trascendencia de este hallazgo no es despreciable, ya que nos amplía las opciones de búsqueda de unidades de SCU. Como posible explicación podría recurrirse a una posible asociación entre la celularidad y el grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor. De hecho, la proporción de unidades con una CNT superior a  $3 \times 10^7/\text{kg}$  fue mayor en los trasplantes realizados con una compatibilidad 4 de 6 que en los pacientes trasplantados con unidades con mas compatibles (datos no mostrados). En realidad este hecho creemos refleja la tendencia a seleccionar unidades más celulares cuando se dan mayores disparidades HLA.

Otras variables no seleccionadas para el modelo de regresión de MSR, pero con significación estadística en el análisis univariante y muy probable significado clínico fueron la edad y algunas determinaciones orientativas de la cantidad y calidad celular de las unidades de SCU como la CNT y CFU-GM antes de la congelación y las células CD34+ infundidas. Muy probablemente esta información nos ayudará en la selección de las unidades de SCU disponibles para cada paciente y contribuirá a una reducción de la MSR, al menos parcialmente.

Un observación importante de este estudio ha sido la relativa baja incidencia de recaídas teniendo en cuenta que se trata de una población de pacientes con neoplasias hematológicas de muy alto riesgo. Una de las preocupaciones iniciales del procedimiento era saber si un injerto de SCU, con un bajo contenido en linfocitos y una baja incidencia de EICH, iba a mantener el efecto antitumoral y por tanto la tasa de recaídas respecto a las otras fuentes de progenitores. En efecto, se observa una tasa de recaídas en las diferentes enfermedades similar a la obtenida con alo-TPH de médula ósea o sangre periférica,<sup>117,118,119</sup> así como en otras series de TSCU.<sup>11,99,120</sup> Además, las recaídas observadas son consistentemente inferiores a las publicadas tras alo-TPH con depleción T.<sup>121,122,123</sup> Creemos por tanto que nuestros resultados confirman la elevada eficacia antitumoral del TSCU mediada por un potente efecto injerto-contra-leucemia.

La tasa de recaídas no fue la misma en todas las enfermedades. A destacar la ausencia de recaídas en pacientes con LMC que confirma la alta eficacia del procedimiento en una enfermedad especialmente sensible a la inmunoterapia. Es difícil sacar conclusiones sobre la baja tasa de recaídas observada en los pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos y SMD, ya que en estos el evento competitivo, es decir la MSR, fue especialmente elevada. Parece por tanto lógico que las recaídas se

concentraran en pacientes con leucemias agudas. Otra observación llamativa ha sido la mayor incidencia de recaídas observada en pacientes con LLA (38%) comparada a los pacientes con LMA (22%). Este hallazgo tampoco sorprende puesto que ha sido descrita la menor sensibilidad de la LLA al efecto aloinmune del TPH alogénico,<sup>124</sup> viéndose con frecuencia una tasa de recaídas superior en la LLA comparado con la LMA<sup>125</sup> en proporciones muy similares a las encontradas en nuestro estudio.

Múltiples factores pueden influir en el riesgo de recaída de pacientes que reciben un alo-TPH: fase de la enfermedad en el momento del TPH, las características biológicas de la enfermedad (citogenética, alteraciones moleculares), la sensibilidad de la enfermedad al tratamiento (ciclos necesarios para alcanzar remisión completa, enfermedad mínima residual tras la inducción o en el momento del TPH). Por tanto, todas estas variables deben tenerse en cuenta al interpretar las recaídas de la serie. Conviene recordar que se trata de una población de muy alto riesgo de recaída, con alrededor de una quinta parte de pacientes que se trasplantan con enfermedad activa, y características muy desfavorables en pacientes trasplantados en remisión completa. Además hay que tener en cuenta, sobre todo si se va a comparar con trabajos publicados que utilizan datos de registro, que se trata de una serie de centro único con largo seguimiento de todos los pacientes y sin pérdidas de seguimiento. Por todo ello, globalmente la tasa de recaídas ha sido baja y confirma el potente efecto antitumoral del procedimiento.

Como la recaída y las variables que le afectan son distintas y específicas según la enfermedad de base, se analizarán separadamente. Por una parte en la LLA el único factor asociado a mayor tasa de recaídas fue la presencia de enfermedad activa en el momento del TPH. El dato que sí merece especial mención fue la menor tasa de recaídas observada en los pacientes que recibieron un TSCU con unidades HLA más incompatibles, como se ha descrito previamente,<sup>27</sup> y que tuvo impacto en la SLE. Esta puede ser una prueba indirecta de la existencia del efecto injerto-contra-leucemia tras TSCU y podría tener implicaciones inmediatas en la selección de unidades de SCU.

Respecto a la SLE, es obvio que, al ser un resultado que depende de los eventos MSR y recaída, todo lo discutido sobre estos dos eventos tiene validez para la SLE. En la serie global, la SLE a 5 años fue aceptable con mayor beneficio para los pacientes trasplantados en remisión completa. Un hallazgo inesperado fue la mejor SLE obtenida en pacientes más mayores. Sin duda no se trata de un beneficio propio de la edad que debería comportarse de forma inversa, sino probablemente por una

selección más cuidadosa de pacientes sin comorbilidad, con buen estado de salud y en fases precoces de la enfermedad.

En la LMA, se consiguieron buenos resultados en términos de SLE con una probabilidad aproximada a 5 años del 40%. Tanto las variables con impacto en la MSR (disparidad sexo D/R y TPH autólogo previo) como en la recaída (compatibilidad HLA) afectaron a la SLE. Los resultados obtenidos en LLA fueron más decepcionantes por una mayor tasas de recaídas y con un fuerte impacto de la fase de la enfermedad al TPH. La incompatibilidad ABO entre donante y receptor mostró tener importancia tanto en la LMA como en la LLA, pero en sentidos opuestos. Mientras que la incompatibilidad mayor fue una variable protectora y beneficiosa en pacientes con LLA, tuvo un impacto negativo en la LMA. Este es un dato que no sabemos interpretar.





## **7. CONCLUSIONES**



Las conclusiones de este proyecto de Tesis Doctoral, centrado en el análisis de una amplia serie de pacientes adultos con neoplasias hematológicas en los que se realizó un TSCU mieloablativo de DNE, son las siguientes:

1. Es una opción alternativa eficaz de TPH alogénico para muchos pacientes adultos con neoplasias hematológicas potencialmente curables que no disponen de un donante familiar HLA idéntico.
2. La infusión de una única unidad de SCU consigue una alta tasa de prendimiento hematopoyético con un injerto mieloide relativamente rápido. Para ello, se considera crucial una cuidadosa selección de la unidad atendiendo no sólo a criterios de CNT, sino también al contenido de células CD34+.
3. Aunque el injerto plaquetar se retrasa considerablemente en una proporción significativa de pacientes, la mortalidad hemorrágica se limita al 3% de los pacientes trasplantados.
4. Se confirma una incidencia relativamente baja de EICH aguda y crónica considerando la alta disparidad HLA entre donante y receptor. Con todo, la EICH es una causa importante directa e indirecta de morbilidad y mortalidad.
5. La MSR es globalmente alta, pero llama particularmente la atención que ésta prolonga más allá del periodo precoz hasta los dos años postrasplante. Siendo la infección la causa mayoritaria de MSR, que en gran parte es atribuible al retraso en la recuperación inmune, la investigación de nuevas estrategias en este campo debe considerarse una prioridad.
6. El perfil clínico de la MSR pone de manifiesto, entre otros hallazgos, que las causas infecciosas se distribuyen en proporciones semejantes entre bacterias (especialmente multirresistentes), virus (especialmente CMV), hongos, (especialmente *Aspergillus*) e infecciones clínicas no documentadas (especialmente neumonías).
7. Se confirma una elevada eficacia antileucémica del procedimiento en neoplasias hematológicas de mal pronóstico al observarse que un número significativo de pacientes permanecen libres de enfermedad a largo plazo, especialmente cuando se trasplantan en fases precoces de la enfermedad.
8. Una mayor disparidad HLA entre donante y receptor se acompañó de una menor tasa de recaídas en los pacientes con LMA, sugiriendo indirectamente la existencia de un efecto injerto-contra-leucemia. Además, dicha disparidad no se

acompañó aparentemente de efectos negativos sobre el injerto, la EICH o la MSR en ninguna de las enfermedades ni en el conjunto de la serie.

9. Los resultados de este proyecto de Tesis Doctoral constituirán la base para la implementación de medidas específicas de mejora en los diferentes procesos del TSCU, como:
  - a. Selección de pacientes
  - b. Selección de unidades de SCU
  - c. Optimización de regímenes de acondicionamiento y de profilaxis de EICH
  - d. Mejora de las medidas de soporte
10. Se debe establecer el lugar óptimo del TSCU en el algoritmo terapéutico de las diferentes enfermedades hematológicas, teniendo en cuenta los factores pronósticos propios de la enfermedad y del paciente, así como las alternativas terapéuticas disponibles.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Bone Marrow Donors Worldwide. <http://www.bmdw.org/>
2. Heemskerk MB, van Walraven SM, Cornelissen JJ, Barge RM, Bredius RG, Egeler RM, et al. How to improve the search for an unrelated haematopoietic stem cell donor. Faster is better than more! *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:645-652.
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Feb;45(2):219-234.
4. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman H, Douglas G, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, Cooper S, English D, Kurtzberg J, Bard J, Boyse E. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321: 1174–1178.
5. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119–10122.
6. Wernet PW. The International NETCORD Foundation in Cord blood. In: Broxmeyer HE, editor. *Biology, immunology, banking and clinical transplantation.* Bethesda Maryland: AABB Press; 2004. p. 429–435.
7. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157–166.
8. Laporte JP, Gorin NC, Rubinstein P, et al. Cord blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1996;335:167–170.
9. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, Barragán E, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood.* 2001;98:2332-2328.
10. Sanz MA, Sanz GF. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults. *Leukemia* 2002; 16:1984-1991.

11. 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.
12. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351: 2265-2275.
13. Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al. Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Blood* 2004; 104: 3813-3820.
14. Sanz MA. Cord blood transplantation in patients with leukemia? A real alternative for adults. *New Engl J Med* 2004; 351:2328-2330.
15. Barker JN, Krepski TP, DeFor T, Wagner JE, Weisdorf DJ. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cell grafts: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Blood* 2001; 98 (Suppl. 1): 665a.
16. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *J Am Med Assoc* 1986; 256: 1904–1908.
17. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945–949.
18. Chang RS, Seto DS. Perinatal infection by Epstein–Barr virus. *Lancet* 1979; 2: 201.
19. Mayani H, Lansdorp PM. Thy-1 expression is linked to functional properties of primitive hematopoietic progenitor cells from human umbilical cord blood. *Blood* 1994; 83: 2410–2417.
20. Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9857–9860.
21. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 373–381.



22. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou M, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE. Outcomes among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339: 1565–1577.
23. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens CE, Rubinstein P, Kurtzberg J: Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001; 344:1815–1822
24. Rocha V, Arcese WGS, Laporte JP, Takahashi TA, Fernandez M, Granena A, Chevret S, Gluckman E: Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant (UCBT) in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2000; 96:587a
25. Long GD, Laughlin M, Madan B, Kurtzberg J, Gasparetto C, Morris A, Rizzieri D, Smith C, Vredenburgh J, Halperin EC, Broadwater G, Niedzwiecki D, Chao NJ: Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:772–780
26. Rocha V, Cornish J, Sievers E, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962-2971
27. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, Loberiza FR, Champlin RE, Klein JP, Horowitz MM, Wagner JE. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet*. 2007; 369: 1947-1954.
28. Hwang WY, Samuel M, Tan D, et al. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:444–453.
29. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010 July; 11: 653–660.
30. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Wagner JE. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343–1347.

31. Verneris MR, Brunstein CG, Barker J, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft versus leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114(19):4293-4299.
32. Fernandez MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol* 2003; 31:535-544
33. Magro E, Regidor C, Cabrera R, et AL. Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor. *Haematologica*. 2006;91:640-648.
34. Bautista G, Cabrera JR, Regidor C, et al. Cord blood transplants supported by co-infusion of mobilized hematopoietic stem cells from a third-party donor. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43:365-373.
35. Liu H, Rich ES, Godley L, et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood*. 2011;118:6438-6445.
36. Frassoni F, Gualandi F, Podestà M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol*. 2008:831-839.
37. Ueda T, Yoshida M, Yoshino H, et al. Hematopoietic capability of CD34+ cord blood cells: a comparison with CD34+ adult bone marrow cells. *Int J Hematol* 2001;73(4):457-462
38. Hofmeister CC, Zhang J, Knight KL, et al. Ex vivo expansion of umbilical cord blood stem cells for transplantation: Growing knowledge from the hematopoietic niche. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:11-23.
39. Dahlberg A, Delaney C, Bernstein ID. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2011;117:6083-6090.
40. Sanz GF, González-Vicent M, Martino R, et al. Unrelated donor cord blood transplantation following a standardized regimen in 37 patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (Supl 1): S131 (abstract).
41. Sanz GF, Lorenzo I, Moscardo F, et al. Outcome and prognostic factors after unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adult patients with

- hematologic malignancies transplanted in early disease stages. *Blood* 2004; 104: 591a (abstract).
42. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 493-500.
  43. Thall PF, Champlin RE, Andersson BS. Comparison of 100-day mortality rates associated with i.v. busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogeneic transplantation for chronic myelogenous leukemia: Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1191-1199.
  44. Sobocinski KA, Thall PF, Bekele N, et al. Matched pairs analysis of IV vs. PO busulfan as conditioning agent prior to transplantation. *Blood* 2004; 104 (Supl 1):103a (abstract).
  45. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 468-476.
  46. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004; 104: 857-864.
  47. Sanz J, Boluda JC, Martín C, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2012 [Epub ahead of print]
  48. Nabhan SK, Rocha V, Arcese W, et al. Influence of myeloablative conditioning regimens on outcomes after single unrelated cord blood transplantation for adults with leukemia: an analysis on behalf of Eurocord-EBMT-Netcord. *Blood* 2008; 112:153 (abstract).

49. Hogan WJ, Maris M, Storer B, et al. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*. 2004;103:78–84.
50. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:2777–2785.
51. Junghanss C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:512–520.
52. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002;99:1978–1985.
53. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:756–762.
54. Weissinger F, Sandmaier BM, Maloney DG, Bensinger WI, Gooley T, Storb R. Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood*. 2001;98:3584–3588.
55. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplant comorbidities. *Blood*. 2004;104:961–968.
56. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood*. 2004;104:1550–1558.
57. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia

- Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19:2304–2312.
58. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced intensity conditioning and conventional high dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006;108:836–846.
59. Giralt S. Non-myeloablative stem cell transplantation in myeloid leukemias-the MD Anderson Cancer Center experience. In: Giralt S, Slavin S, eds. *Non-myeloablative Transplantation*. Abingdon, UK: Darwin Scientific Publishing;2000:59-72.
60. Kroger N, Bornhauser M, Ehninger G, et al. German Cooperative Transplant Study Group: allogeneic stem cell transplantation after fludarabine/busulphan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2003;82:336-342.
61. Barker J N, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood*. 2003;102:1915-1919.
62. CG, Barker J, DeFor TE, et al. 2005. Non-myeloablative (NMA) umbilical cord blood transplantation (UCBT): promising disease free survival in 95 consecutive patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106: Abstract 559.
63. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplant outcomes in 110 adults with hematological disease. *Blood*. 2007;110:3064-3070.
64. Rio B, Belhocine R, Renaud M, et al. Reduced Intensity Conditioning Regimen for Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults. A Multicentric Phase I-II Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106: Abstract 1140.
65. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin. Cancer Res*. 2004;10:3586–3592
66. Matsuno N, Wake A, Uchida N, et al. Impact of Human Leukocyte Antigen Compatibility on Engraftment in Adult Patients Receiving Reduced-Intensity Umbilical Cord Blood Transplantation Using Calcineurin Inhibitor Alone for GVHD Prophylaxis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108: Abstract 3147

67. Brunstein CG, Setubal D, Tomblyn M, et al. Umbilical Cord Blood Transplant after Reduced Intensity Conditioning Provides Outcomes Comparable HLA-Matched Siblings for Patients with High Risk and Advanced Acute Myeloid Leukemia. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006;108: Abstract 606.
68. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:282-289.
69. Majhail NS, Wesdorf DJ, Wagner JE, et al. Comparable results of umbilical cord blood and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity preparative regimen for advanced Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:3804-3807.
70. Claudio G. Brunstein, Mary Eapen, Kwang Woo Ahn, et al. Reduced intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* prepublished online April 10, 2012.
71. Brunstein CG, Weisdorf D, Defor T, et al. Marked increased risk of Epstein Barr virus-related complications with the addition of anti-thymocyte globulin to a non-myeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood.* 2006;108:2874-2880.
72. Sanz J, Jaramillo F, Montesinos P, et al. Epstein-barr virus-related complications (EBV-RC) after umbilical cord blood transplantation (UCBT) for adult patients with high-risk hematologic malignancies. *BBMT (Tandem Meeting Abstracts) 2012.* Abstract 182
73. Terasaki PI, McLelland J. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 1964;204:988-1000.
74. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serologic DR typing in clinical practice including donor–recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens.* 1992;39:225-235.
75. Buyse I, Decorte R, Cuppens H, et al. Rapid DNA typing of class II HLA antigens using the polymerase chain reaction and reverse dot blot hybridization. *Tissue Antigens.* 1993;41:1-14.

76. Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009;94:827-832.
77. Thiede C, Florek M, Bornhauser M et al. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:1055-1060.
78. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
79. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825-828.
80. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PI, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204-217.
81. Gooley TA, Leisenring W, Crowley JA, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:665-706.
82. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
83. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
84. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50:163-170.
85. Torsten Hothorn (2011). maxstat: Maximally Selected Rank Statistics. R package version 0.7-14. <http://CRAN.R-project.org/package=maxstat>
86. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220.
87. Fine JP, Gray RJ. A proportional Hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.

88. R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
89. Sanz J, Montesinos P, Saavedra S, et al. Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in adult patients with chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1589-1595.
90. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of two partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105:1343-1347.
91. Fernandez MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplant in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA haploidentical donor. *Exp Hematol*. 2003;31:535-544.
92. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:368-376.
93. Frassoni N, Gualandi F, Modesta M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol*. 2008;9:831-839.
94. A Study Comparing Single Versus Double Umbilical Cord Blood Transplantation in the Young With Acute Leukemia Remission. <http://clinicaltrials.gov>
95. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, Wagner JE, Baxter-Lowe LA, Wall D, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 2008;112:4318-4327.
96. 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
97. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351: 2265-2275



98. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou M, et al. Outcome among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med.* 1998;339:1565-1577.
99. Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:241-251.
100. Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day114 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica.* 2009;94:827-832.
101. Sanz J, Sanz MA, Saavedra S, et al. Cord blood transplantation from unrelated donors in adults with high-risk acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:86-94.
102. Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1341-1347.
103. Gluckman E, Rocha V. Donor selection for unrelated cord blood transplants. *Curr Opin Immunol.* 2006; 18:565-570
104. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 2008;112:4318-4327.
105. Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica* 2009;94:827-832.
106. Okamura A, Shimoyama M, Ishii S, et al. Delayed neutrophil engraftment in cord blood transplantation with intensive administration of mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:148-149.
107. Ohata, K, Spinoza JL, Xuzhang L, Kondo Y, Nakao S. Mycophenolic acid inhibits natural killer cell proliferation and cytotoxic function: A possible disadvantage of including mycophenolate mofetil in graft-versus-host disease prophylaxis regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:205-213.

108. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, et al. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. *Blood*. 2009;113:1631-1638.
109. Arcese W, Rocha V, Labopin M, et al. Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2006;91:223-230.
110. Hahn T, McCarthy PL Jr., Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:5728-5734.
111. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood* 2007;109:3219-3224.
112. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25high FOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood* 2008;111:3675-3683.
113. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1987;67:397-406.
114. Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood* 2000; 96: 1150-1156
115. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myelogenous leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-1092.
116. Gratwohl A, Stern M, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2009;115:4715-4726.
117. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Martin PG, Petersdorf EW, Woolfrey A, et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:397-404.
118. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance

- chemotherapy in all patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;11:1827-1833.
119. Carreras E, Jiménez M, Gómez-García V, et al. Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leucemia. *Bone marrow transplant* 2006;37:33-40
  120. Matsumura T, Kami M, Yamaguchi T, et al. Allogeneic cord blood transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: retrospective survey involving 256 patients in Japan. *Leukemia* 2012 (Epub ahead of print)
  121. Appelbaum FR. Graft-versus-leukemia (GVL) in the therapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia* 1997;11:S15-17.
  122. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: increased risk of relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988;108:806-814
  123. Marmont A, Horowitz MM, Gale RP, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78:2120-2130.
  124. Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, et al. identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 1994;120:646-652.
  125. Ringdén O, Pavletic SZ, Anasetti C, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113:3110-3118.