

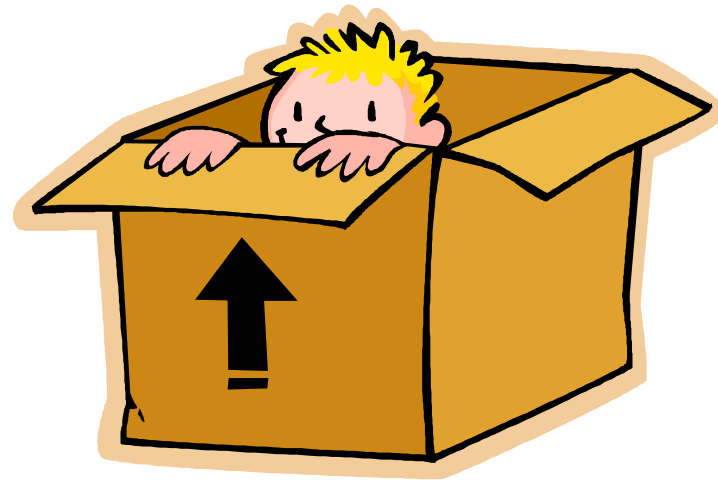
**XV Congreso bianual de Hematología y V Congreso
de Medicina Transfusional De la Sociedad Chilena de Hematología**

Experiencia de Trasplantes en Chile

Situación actual y futura en pediatría

Dra. Julia Palma Behnke
Jefe, Unidad de Trasplante de Médula Osea
PINDA - Hospital Luis Calvo Mackenna
Octubre 26, 2006
Santiago –Chile





CSM
UC
HLCM

Alogénico FI:	147
Haplo:	5
Autólogo:	70
DNE:	39
Total:	261

- **Resultados Actuales**
- **Planes Futuros**

- **Resultados Actuales**

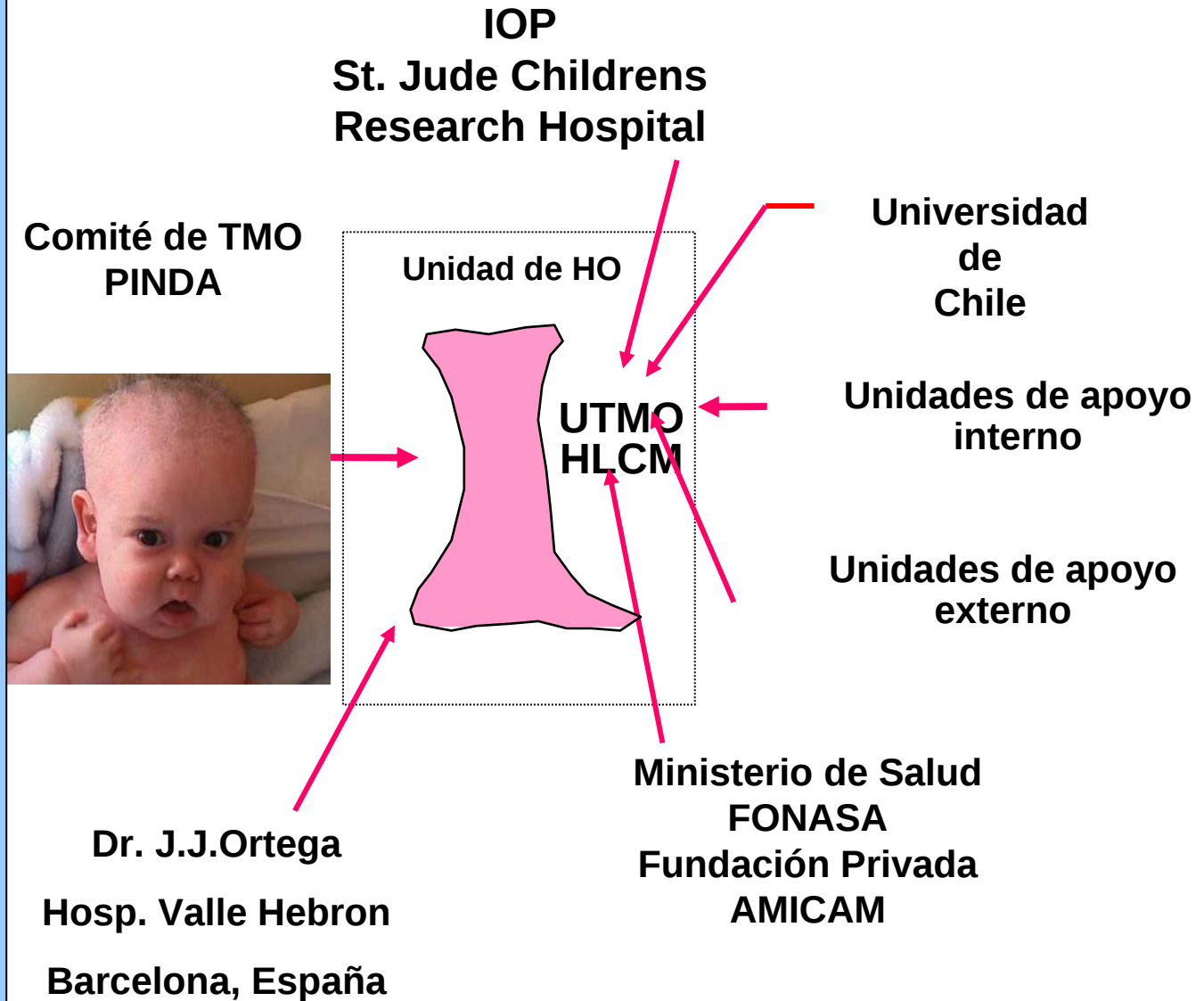
- Planes Futuros

PINDA

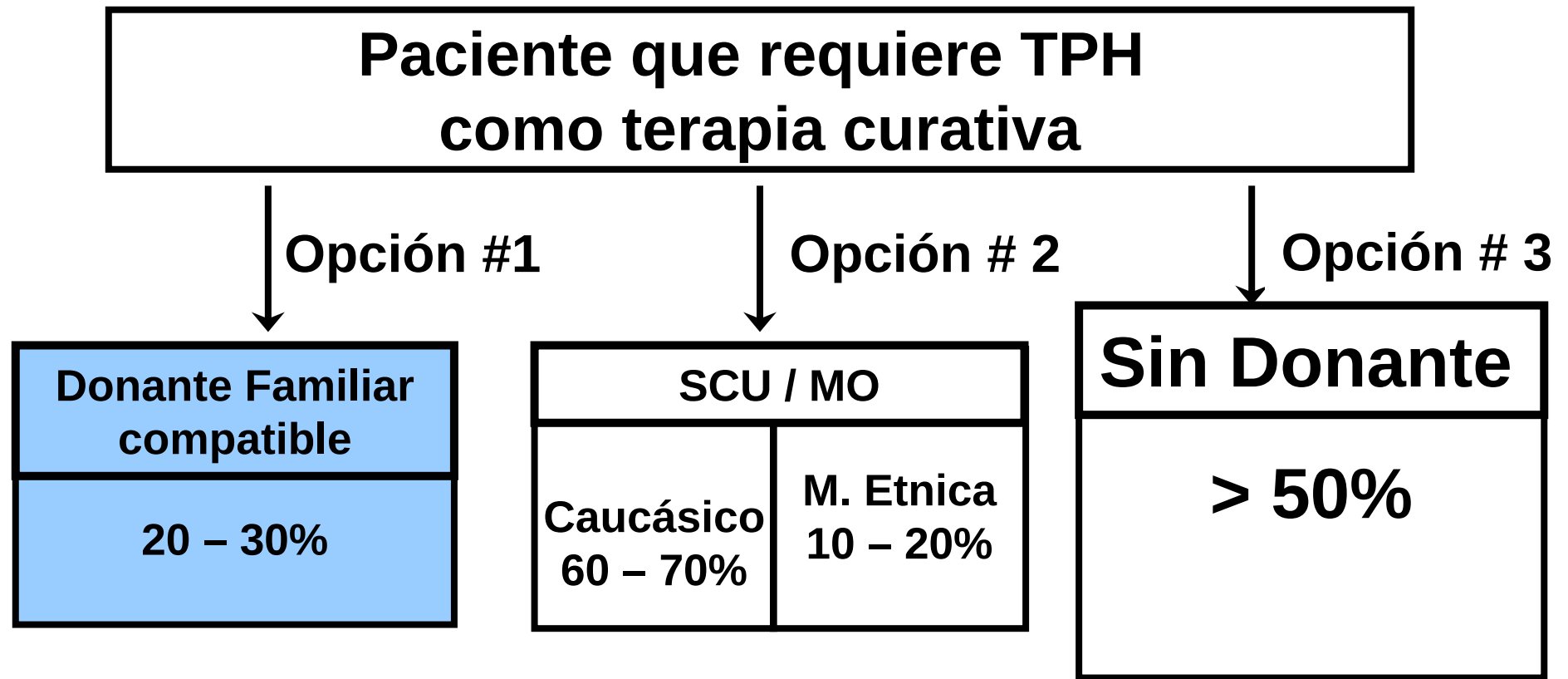
500 casos
nuevos cada
año en Chile

Segunda causa
de muerte!

60 pacientes!



Donantes para trasplante de precursores hematopoyéticos



Establishment of a Pediatric HSCT Program in a Public Hospital in Chile

Julia Palma, MD,¹ Claudio Mosso, MD,¹ Claudia Paris, MD,¹ Myriam Campbell, MD,^{2,6}
Xin Tong, MPH,³ Alejandra King, MD,¹ Flavio Carrion, PhD,⁴ and Gaston K. Rivera, MD^{5*}

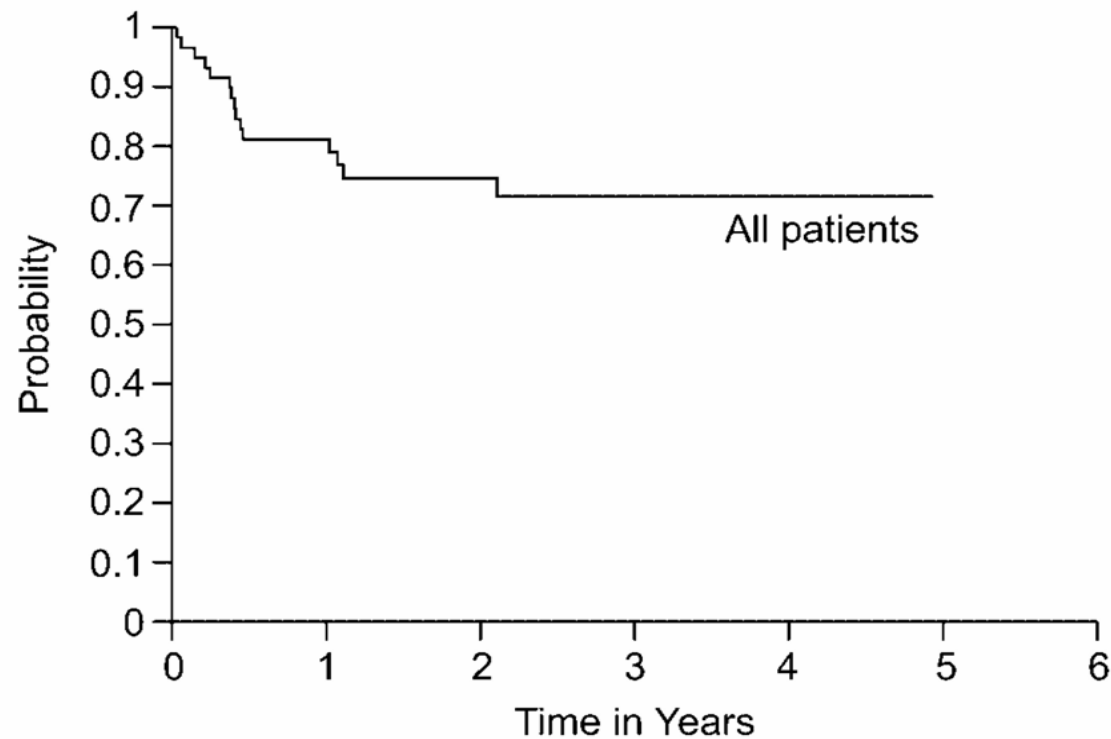
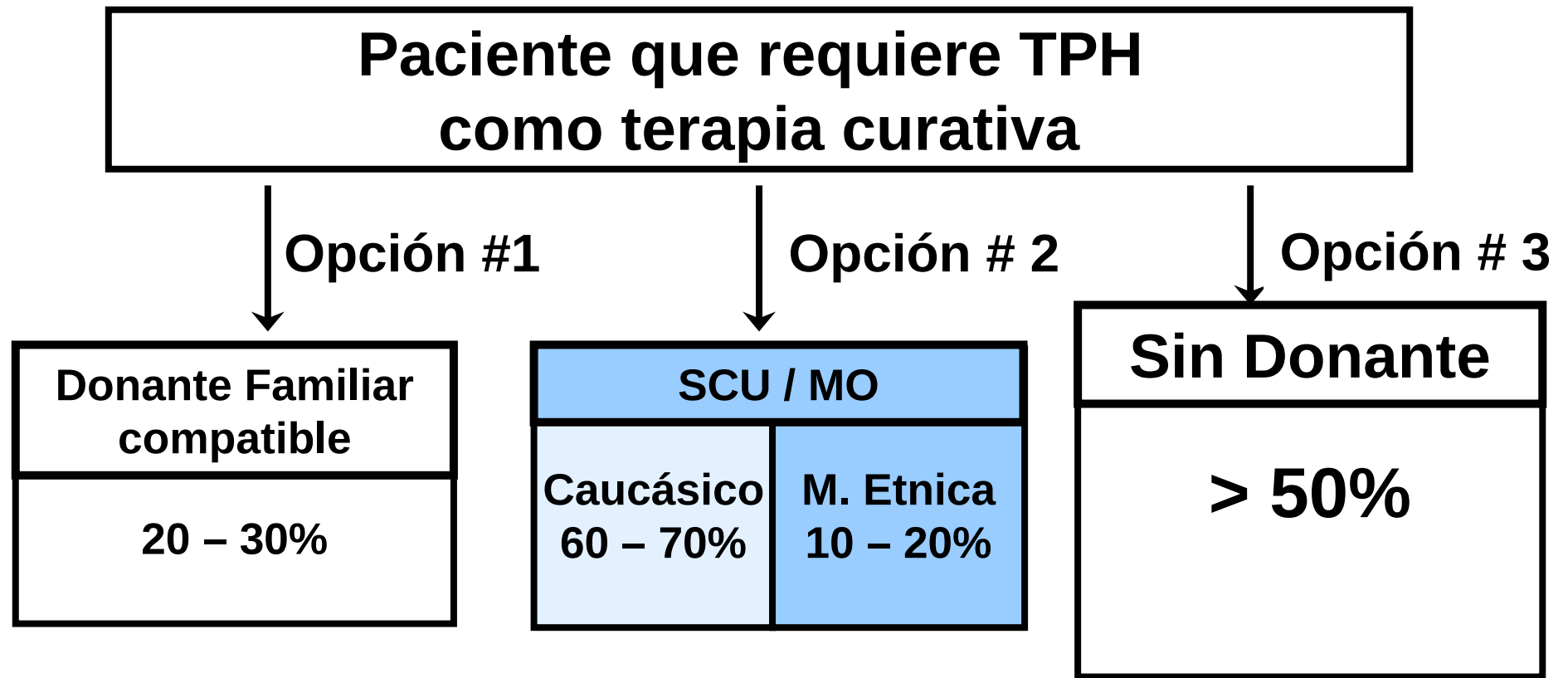


Fig. 1. EFS estimates for 59 patients who received HSCT.

Donantes para trasplante de precursores hematopoyéticos

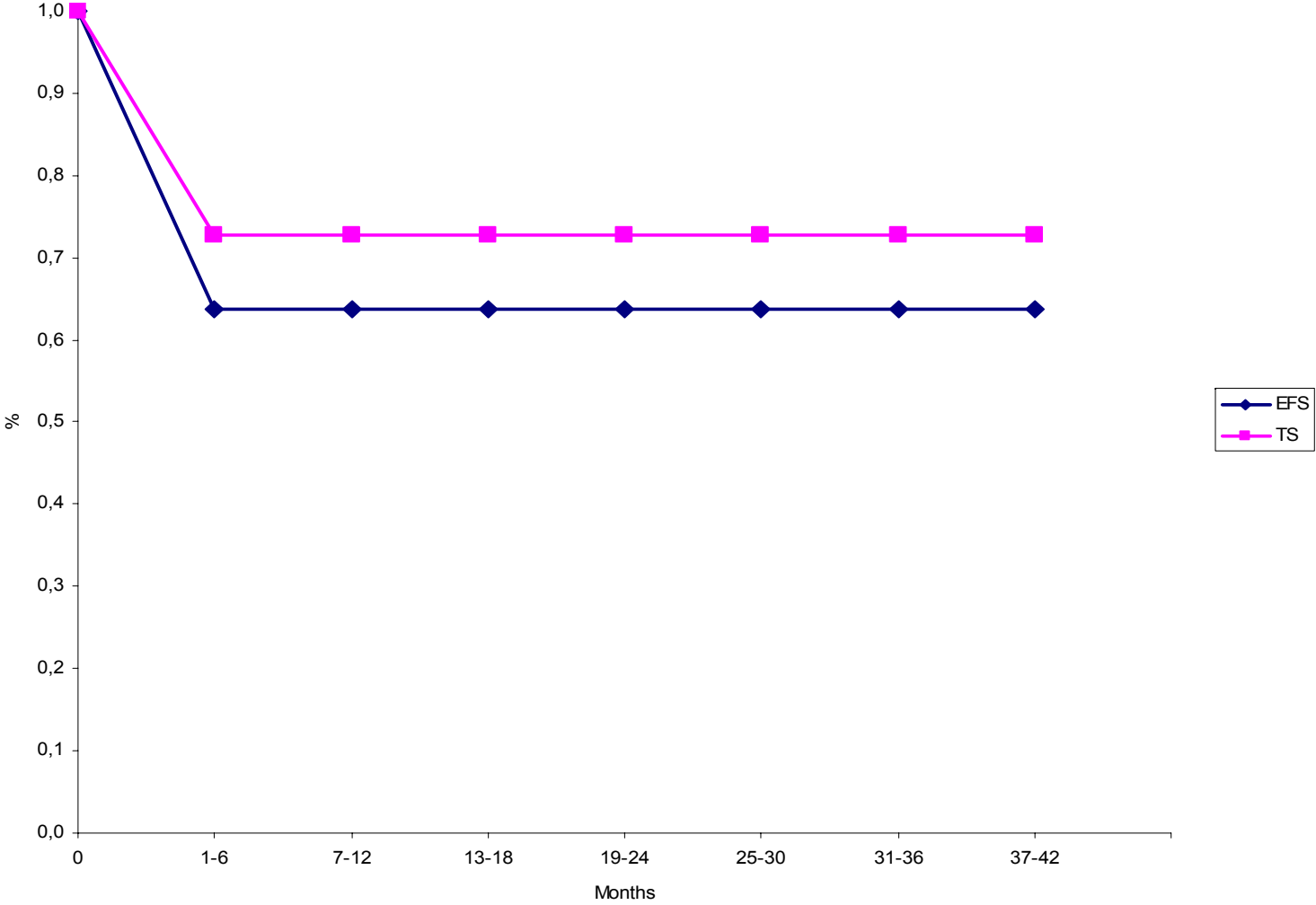


Pacientes trasplantados de SCU: 12, mediana de seguimiento:

Diagnóstico	N	Muerte por infección	Falla del Injerto	Recaída	Infección por CMV	A EICH III - IV	Vivos
LLA RC1	7	2		1	6	1	4/7
LLA RC2	2				1	2	2
Blackfan Diamond	1		1				1
PID	1						1
Adrenoleu co.	1				1	1	1
TOTAL	12		1	1	8/12	3	9/12

SCU-DNE PINDA-Chile 2003 - 2006

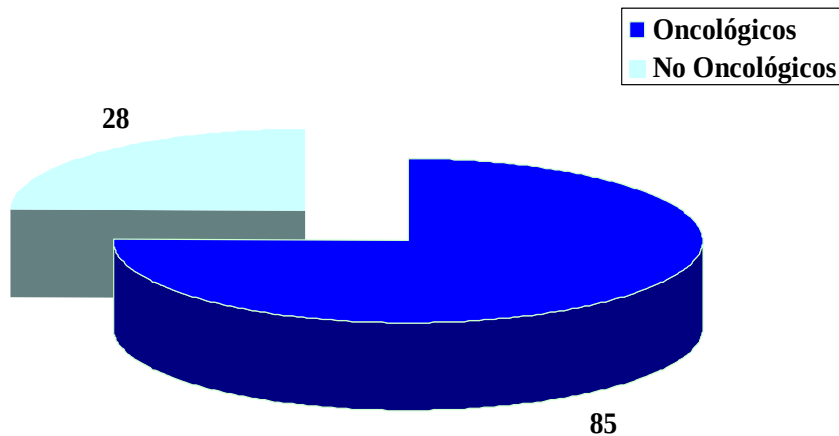
N: 12



Estado actual OINDA-HLCM

123 pacientes
126 trasplantes

MRT = 6 %
1 año MRT = 12 %

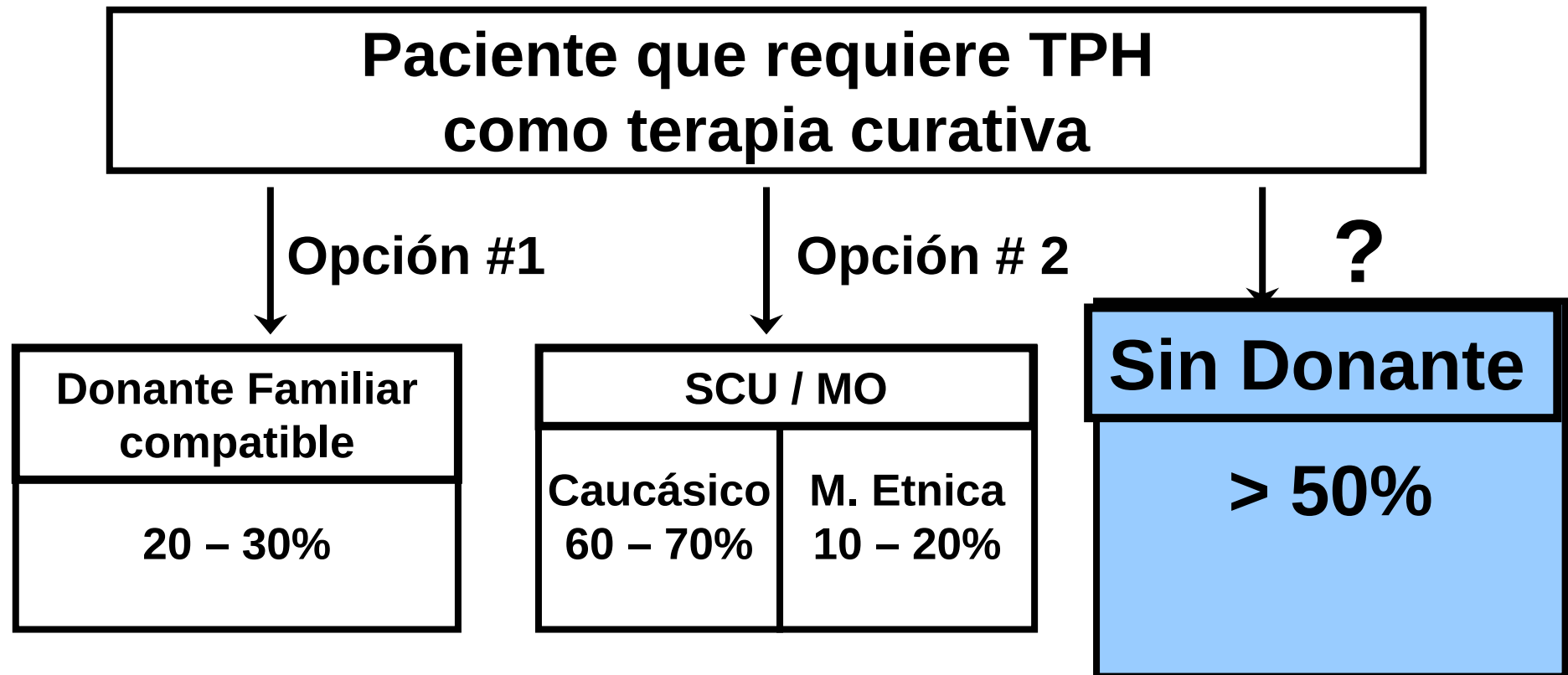


Vivos	89
Fallecidos	34

Lanski	normal	>80%
---------------	---------------	----------------

- Resultados Actuales
- **Planes Futuros**

Donantes para trasplante de precursores hematopoyéticos



Planes Futuros

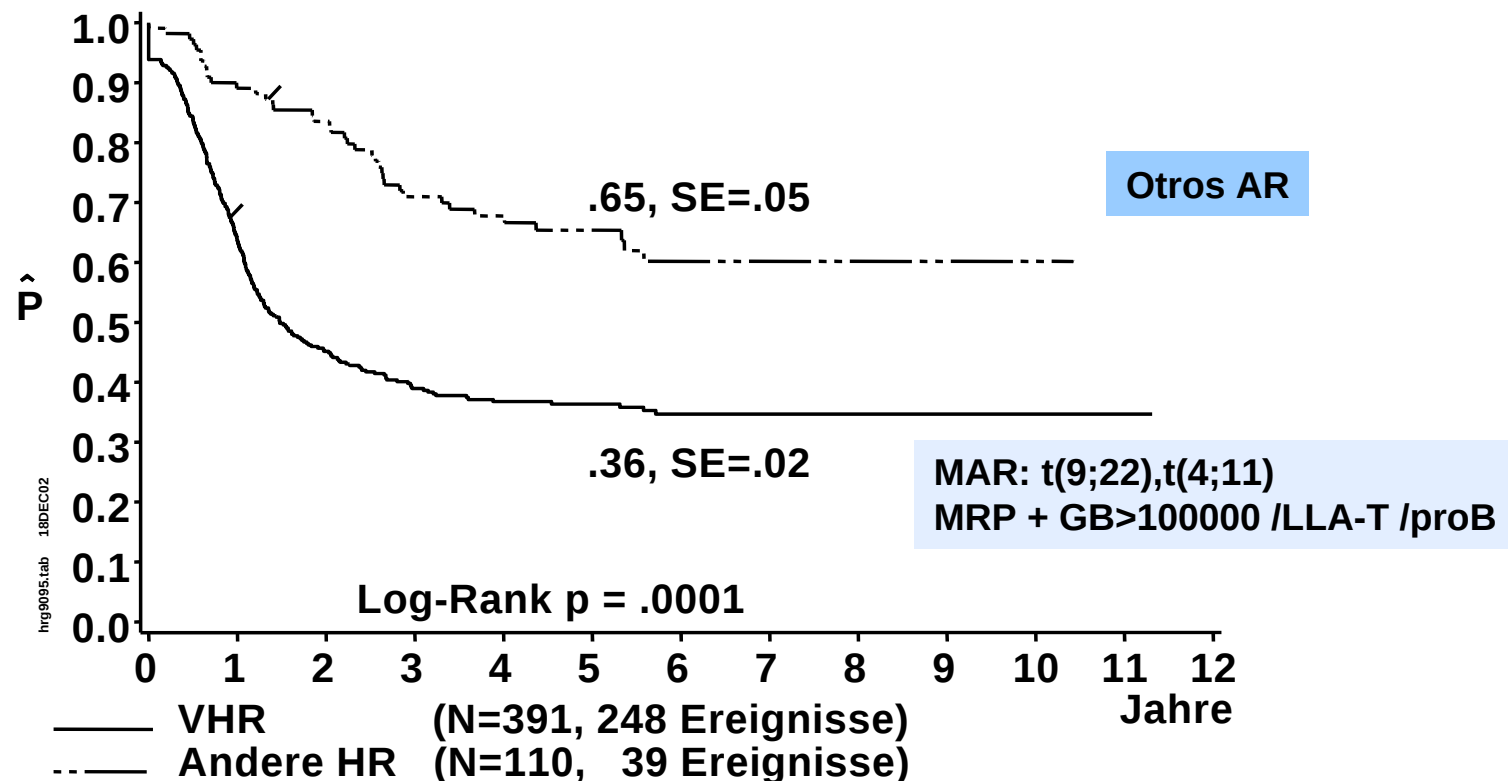
- **Programa de TMO Haploidéntico...**
- Programa de Trasplante de Células Hematopoyéticas no relacionado
 - *Comenzar un Programa de trasplante de SCU ✓*
 - *Ser acreditado en*
 - *Crear un banco de sangre de cordón umbilical*
 - *Establecer un registro nacional de donantes*

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos es la única alternativa terapéutica para un número de enfermedades malignas y no malignas

LLA-MAR en 1RC y 2RC

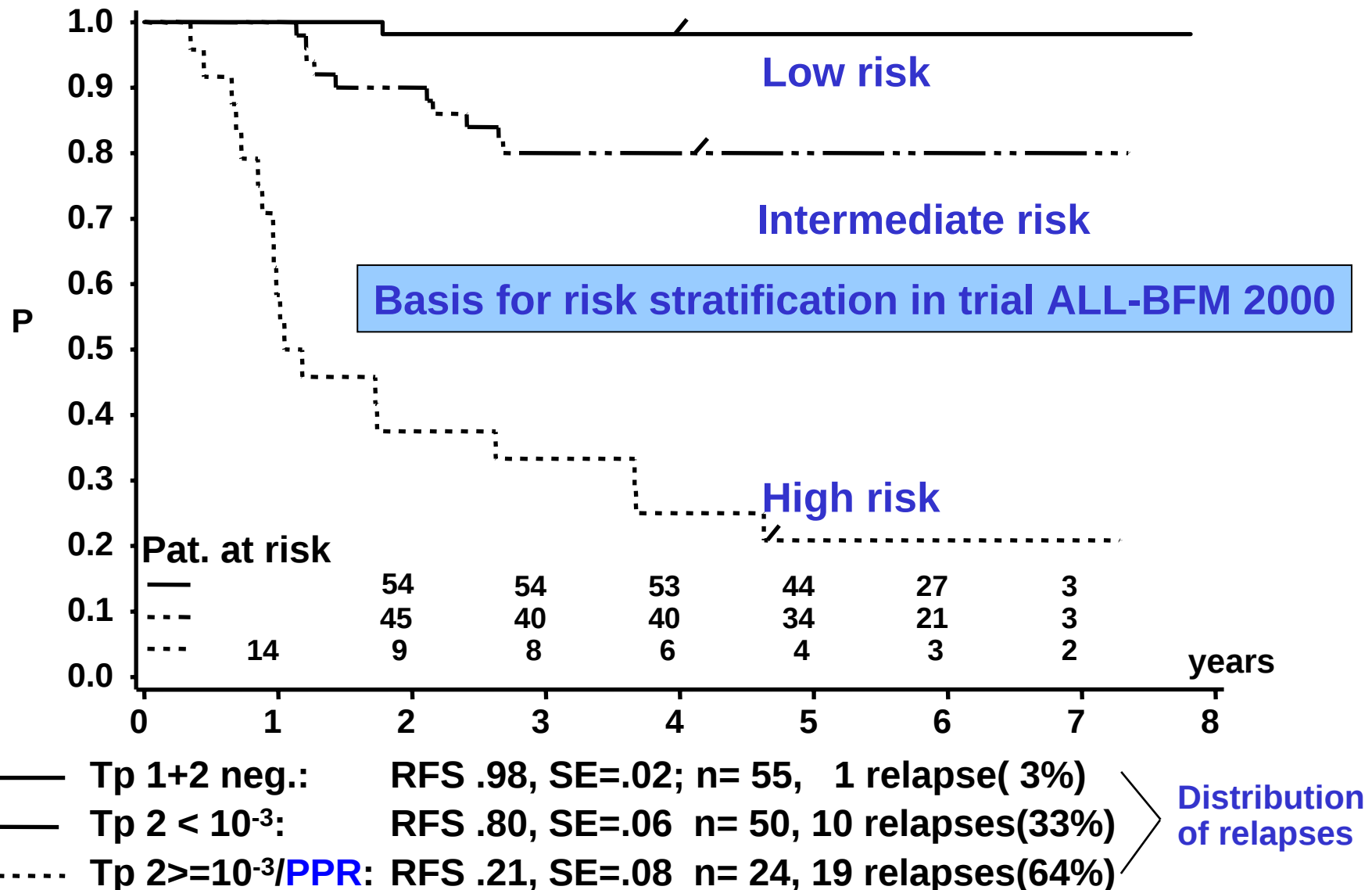
RC1-MAR: ALL-BFM 90 y 95

SLE a 5 años



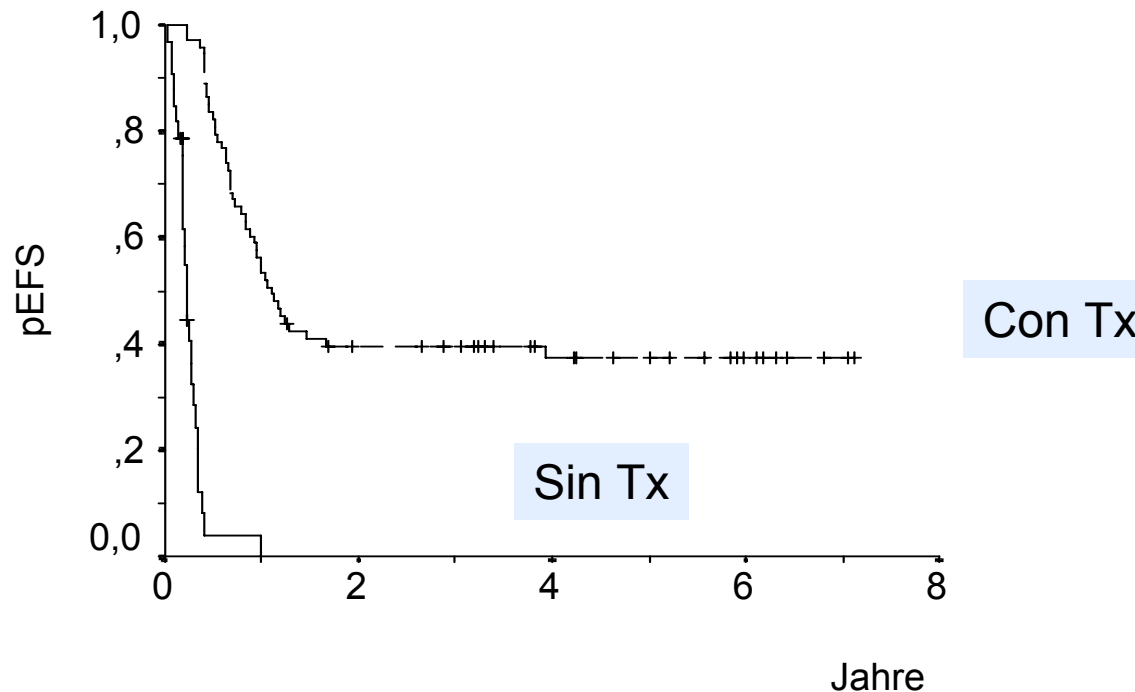
EFS of patients with indication for HSCT VHR- [t(9;22), t(4;11), PPR + WBC > 100000/ μ L, T-ALL, pro-B] vs other high risk patients of ALL-BFM 90 und 95 Studies (above figures refer to pEFS at 5 years)

Risk groups by MRD at 5 wks (Tp 1) and 12 wks (Tp 2), and by PRED-PR I-BFM-SG MRD-Study: Relapse free survival *



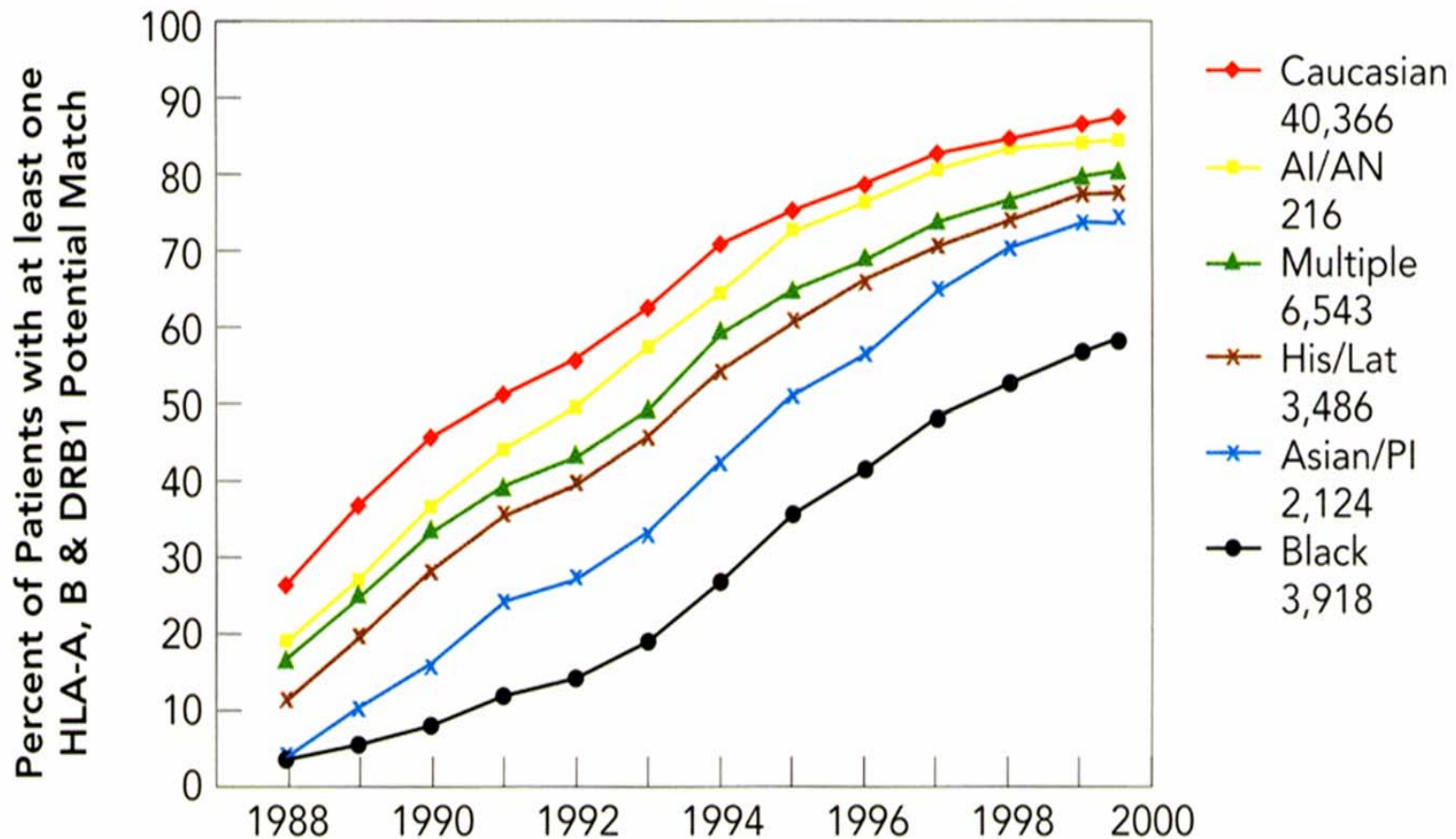
* Data update, see JJM van Dongen et al., Lancet 352 (1998): 1731

RC2-LLA ramas S3 y S4 (BFM)



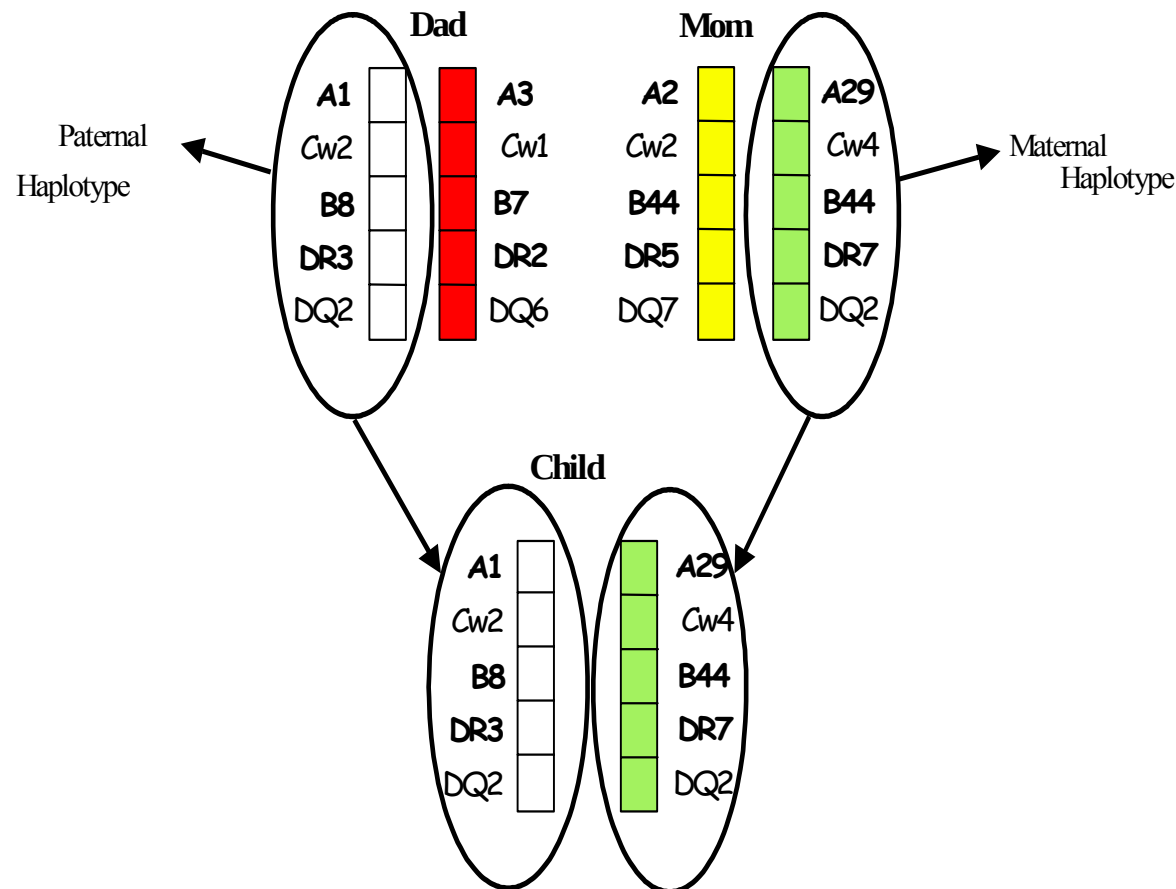
Event free Survival of group-S3 and -S4 patients after achieving CR with vs. without allogeneic HSCT; 95/96 Studies; as per 10/02

Likelihood of an HLA Match in the NMDP Registry 1988-2002



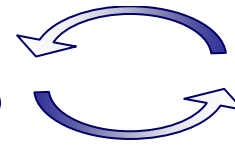
(Casi) Todo paciente tiene una mamá y un papá ¿Podrían ellos ser donantes de células hematopoyéticas?

Inheritance of HLA Haplotypes



A, B, and DR loci are considered first; other loci are considered second

Stem cells

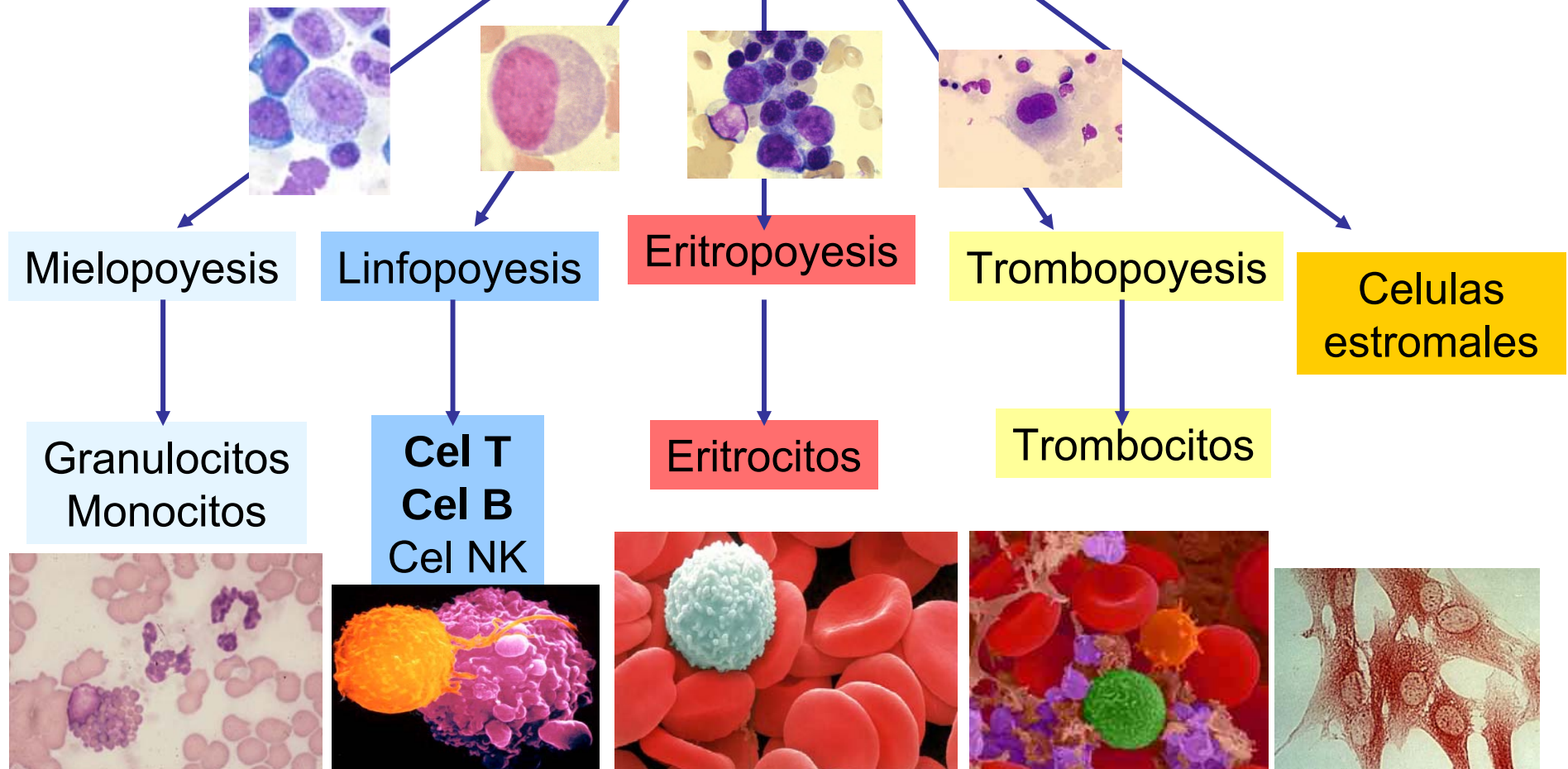


Auto-renovable

CD 34 +

Diferenciación

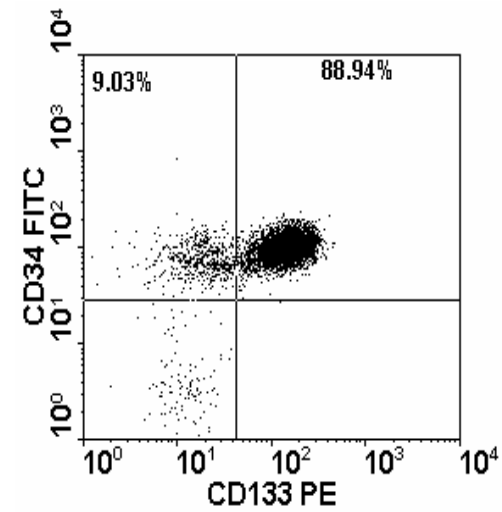
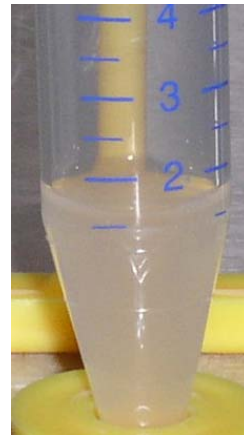
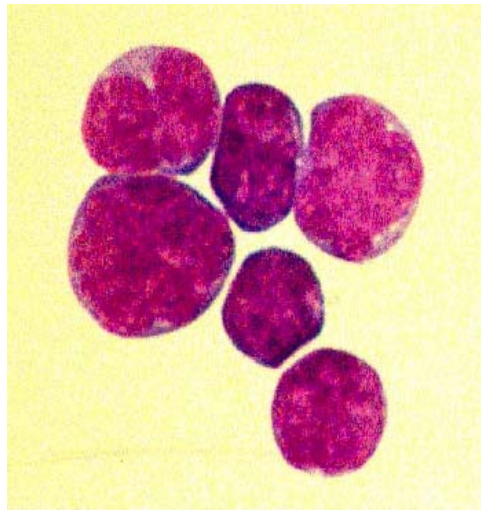
Progenitores
comprometidos



Leucaféresis Movilizada



$4 - 8 \times 10^{10}$



G

G-CSF
GM-CSF

L

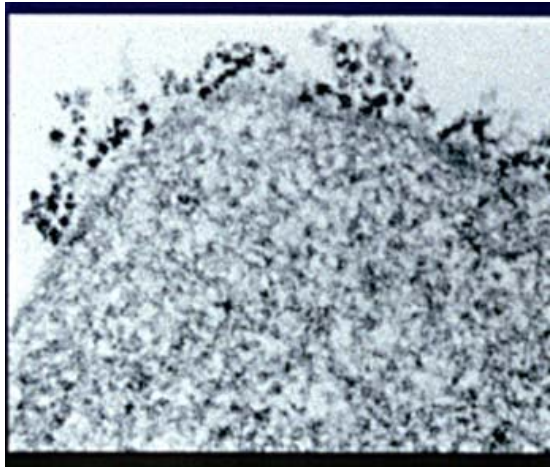
IL2 IL7

T

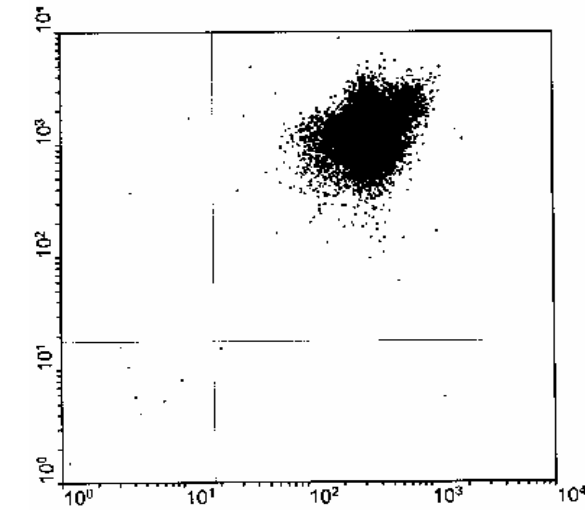
EPO

E

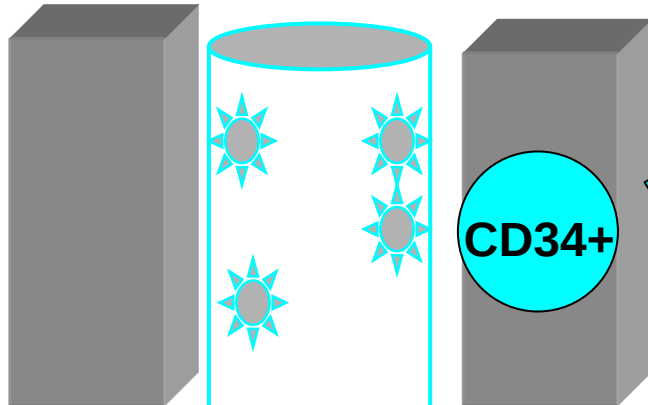
Selección Positiva de CD34+ con “Magnetic-Activated Cell Sorting” (MACS)



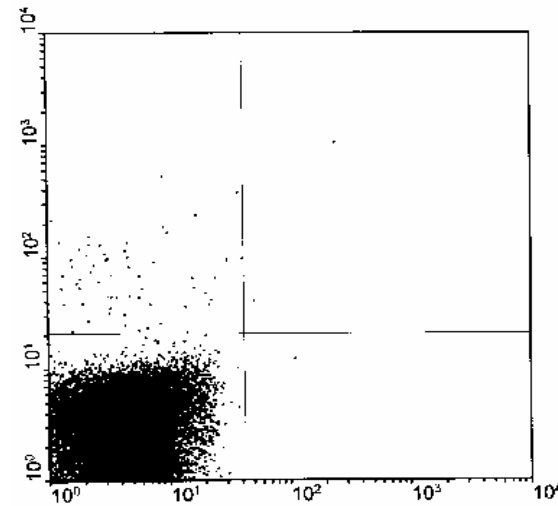
CD34



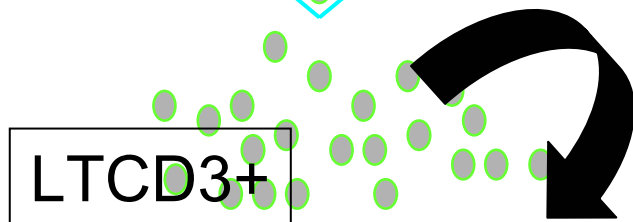
CD45



CD19



CD3



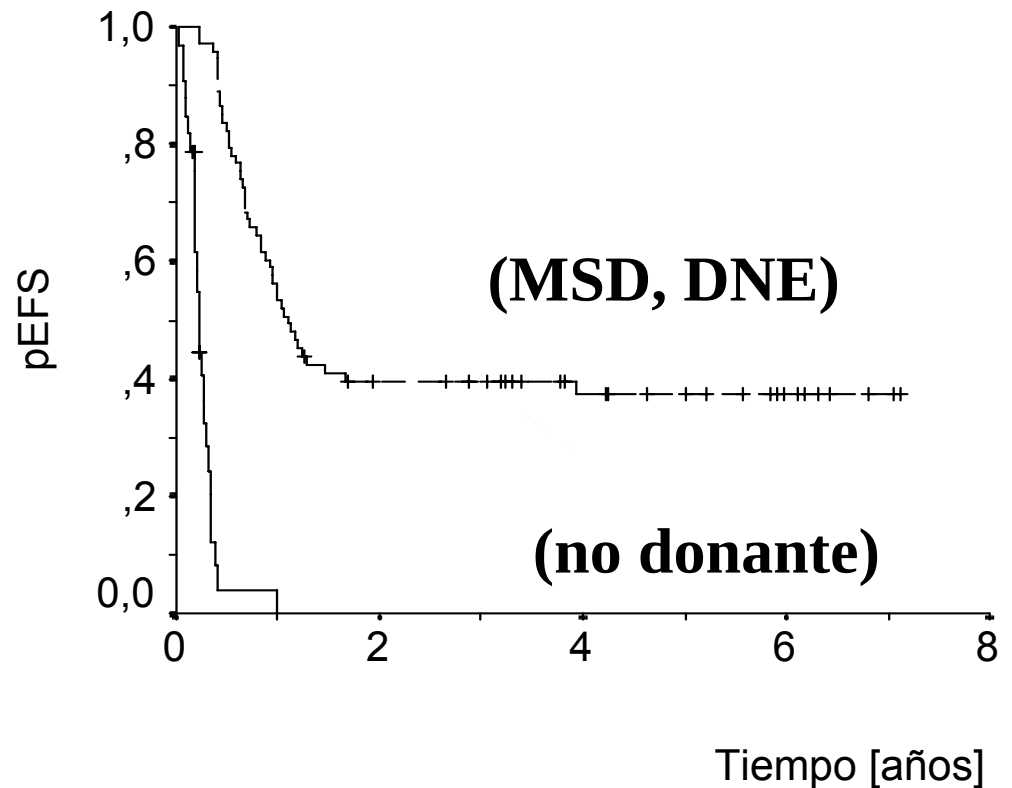
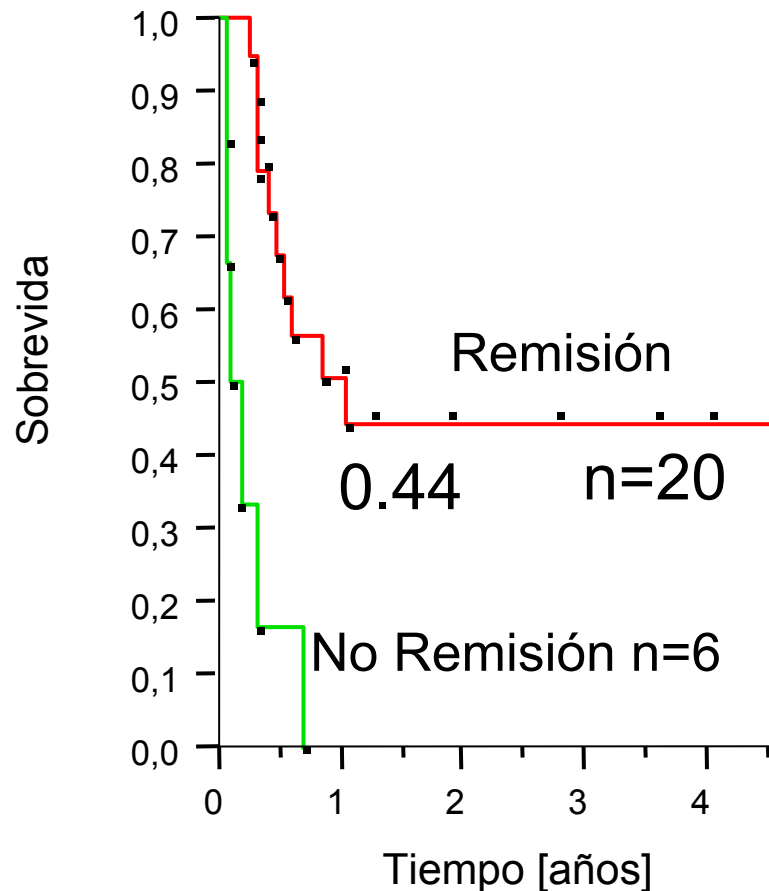
LTCD3+

Selección positiva de CD34+ de células hematopoyéticas de DNE y haploidéntico en pacientes pediátricos

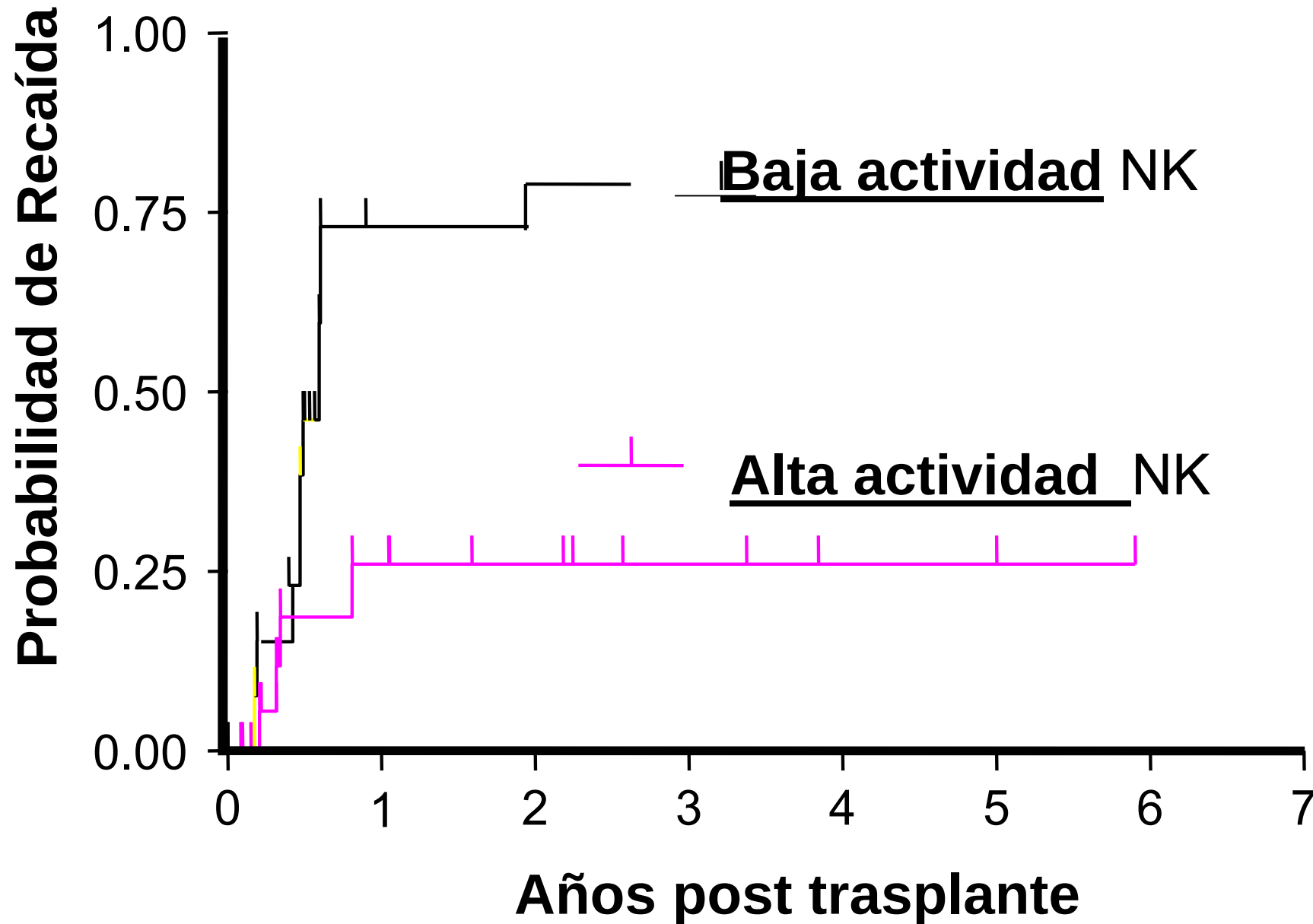
Enfermedades Malignas (n=71)		Enfermedades no Malignas n=26	
• LLA	37	• AMS	5
• LMA	14	• Talasemia/SCD	2
• LMC	10	• Blackfan-Diamond	1
• SMD	4	• Porfiria	1
• JMML	2	• Policitemia	1
• Linfoma	4	• Immunodef.	6
		• Leucodistrofias	4
		• Osteopetrosis	4
		• Linfohistocitosis	2

Trasplante Haploidéntico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

(Klingebiel T, Handgretinger R. , Blood Reviews 2005)



Probabilidad de recaída



El rol de las células NK alorreactivas en trasplante haploidéntico

Células NK alorreactivas:

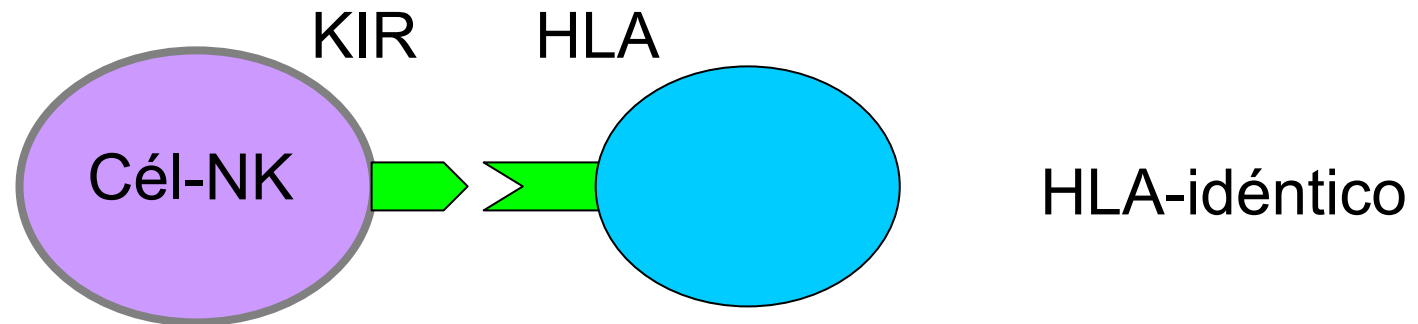
- Expresan *Killer immunoglobuline-like receptors* (KIR)
- Tiene efecto anti-leucémico
- Acelaración del implante por eliminación de las células hematopoyéticas del huésped
- Reduce EICH por eliminación de las células presentadoras de antígenos del huésped

Velardi and colleagues: Science 295: 2097, 2002

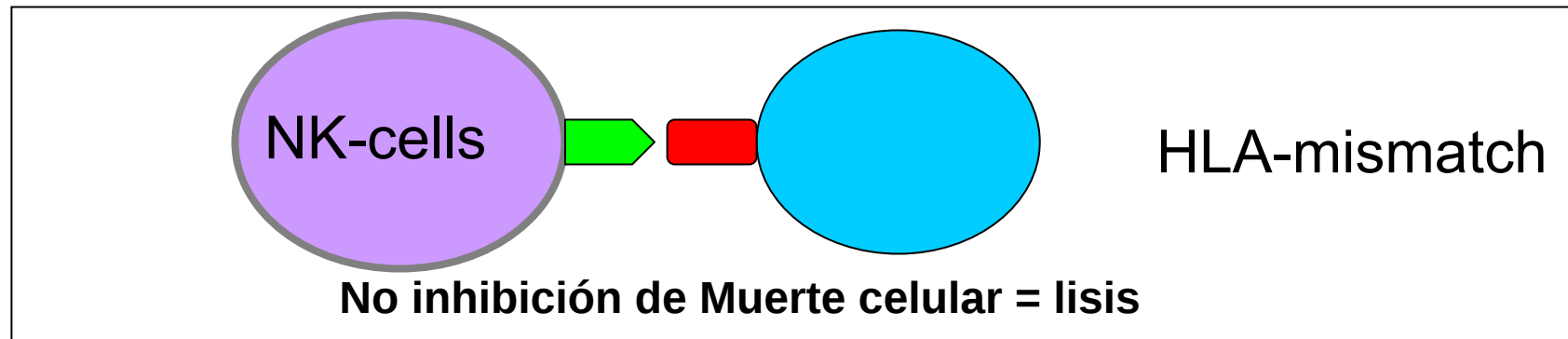
Trasplante Haploidéntico: **El *MM* perfecto**

Donante

Paciente



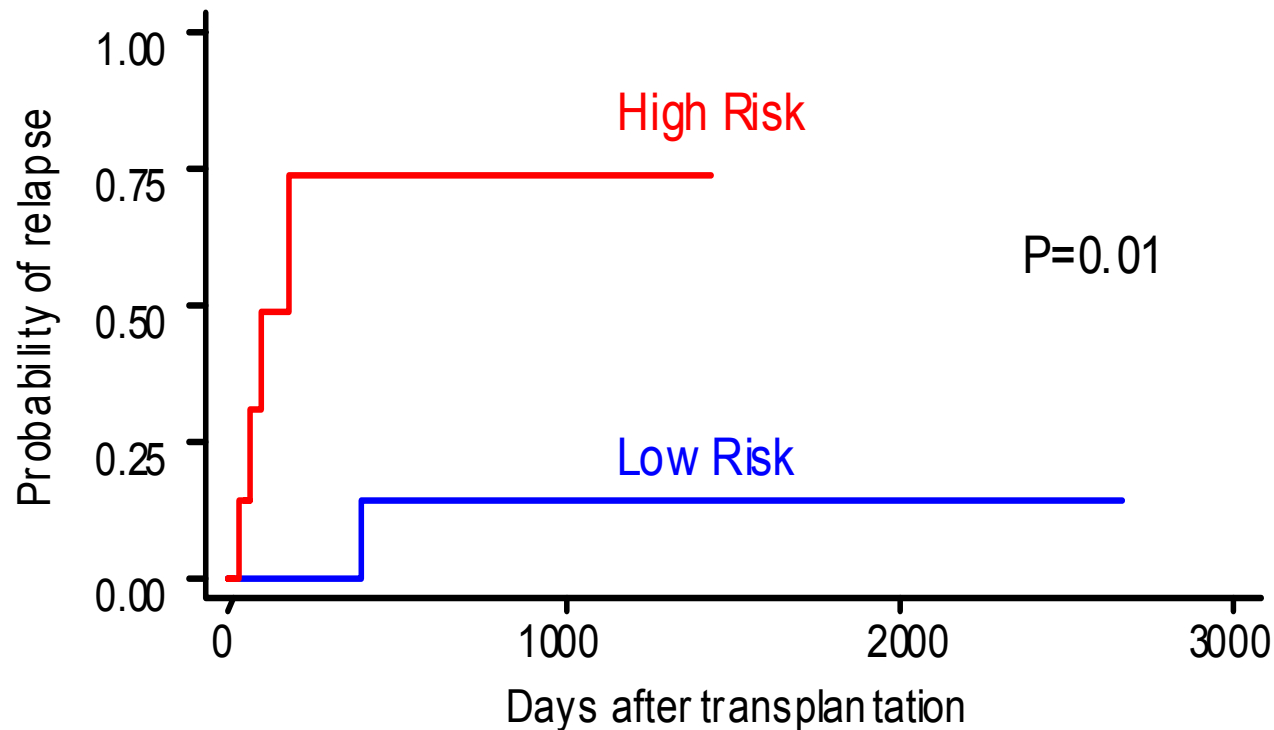
Inhibición de Muerte celular = no lisis



No inhibición de Muerte celular = lisis

Las células NK expresan *inhibitory Killer immunoglobuline-like receptor* (**KIR**) para alelos autólogos HLA- clase I

Prediction of relapse with the **donor KIR repertoire/recipient HLA model** in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (n= 19)



W.Leung et al., Journal of Immunology 172, 644-650, 2004.

¿Cuál sería el injerto óptimo?

- Gran celularidad de células hematopoyéticas (**CD34+ y CD34-**) para sobrepasar la barrera de HLA
- **Gran cantidad de células CD56+, céls NK** (efecto anti-leucémico, facilita el injerto, disminución EICH) de un donante NK aloreactivo (donante Haploidéntico)
- **Máxima depleción de células-T** (células-T la aloreactividad dominante es por células *natural killer* aloreactivas al igual que la actividad antileucémica)

Lowe et al, British J Haematology 123: 323-326, 2003



1. Pacientes sin MSD/MFD trasplantados en St. Jude:10 ✓
2. Transferir tec. Haplo a Chile: 2005 ✓
3. Marzo 2006: Primer Haplo en Chile ✓

Trasplante haploidéntico utilizando deplecion de células T como terapia para pacientes con enfermedades malignas hematológicas

**UNIDAD DE TMO
Hospital Luis Calvo Mackenna**



Dra. J. Palma



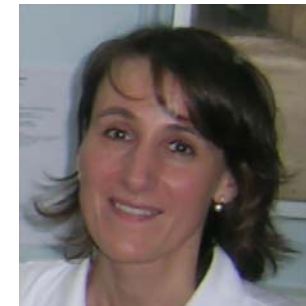
Dra. C. Paris



F. Carrion, Ph.D



T.M. L. Salas



Dra. A. King

Objetivo

Objetivo principal:

Evaluar la sobrevida a un año post TPH haploidéntico en niños con LLA y LMA recibiendo un injerto depletado de células T *ex vivo* usando el sistema de selección negativa de (CliniMacs OKT3). Comparar estos resultados con los de SCU de DNE.

Criterios de selección de pacientes para Protocolo de Haplo en Chile

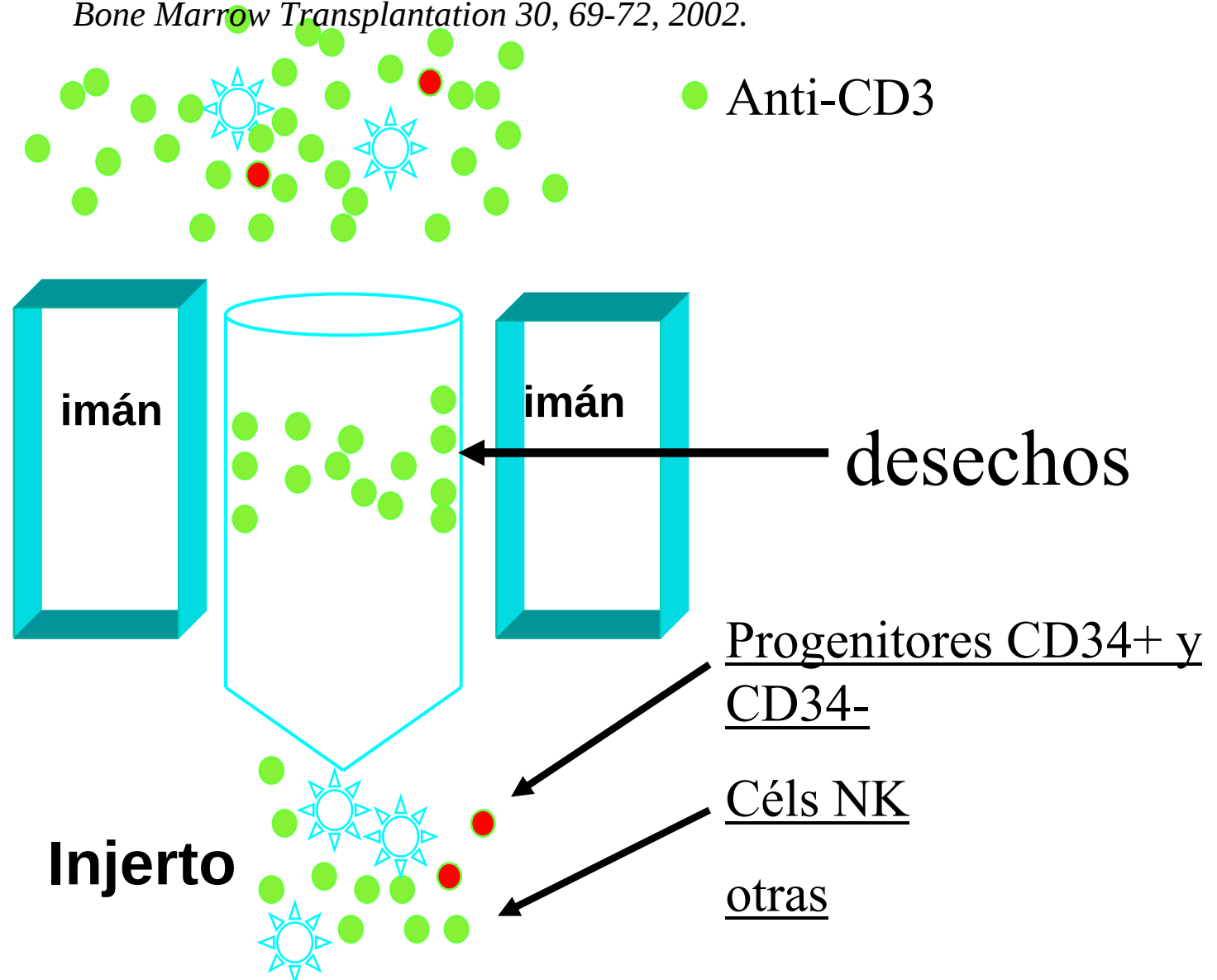
Enfermedades hematológicas malignas refractarias (quimioresistentes o falla primaria a la inducción) incluyendo:

- **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA):**
 - **MRP, phi(+), NR día 33***
 - **2RC: Muy AR**
- **Leucemia Mieloide Aguda (LMA)**
 - **1RC: >10% post HAM, AR + >5% Blastos día 15**
 - **2RC: Muy AR(< 1 un año de recaída post dg.)**

***ALL-BFM 2000: Definition of VHR-ALL and indication for alloBMT**

Trasplante Haploidéntico

*Gordon P et al. A large scale method for T cell depletion:
Towards graft engineering of mobilized peripheral stem cells.
Bone Marrow Transplantation 30, 69-72, 2002.*

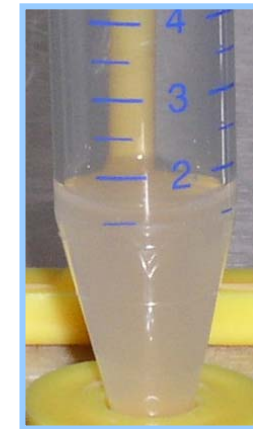




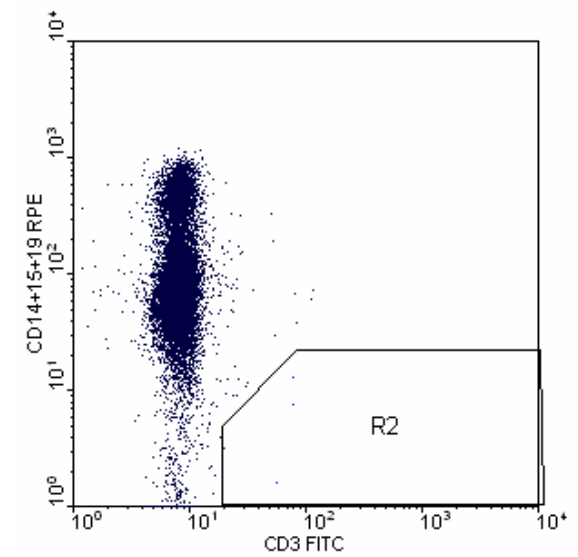
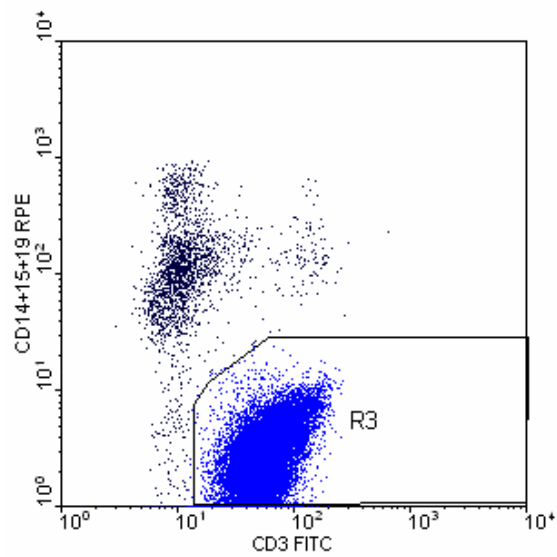
Pre DCT

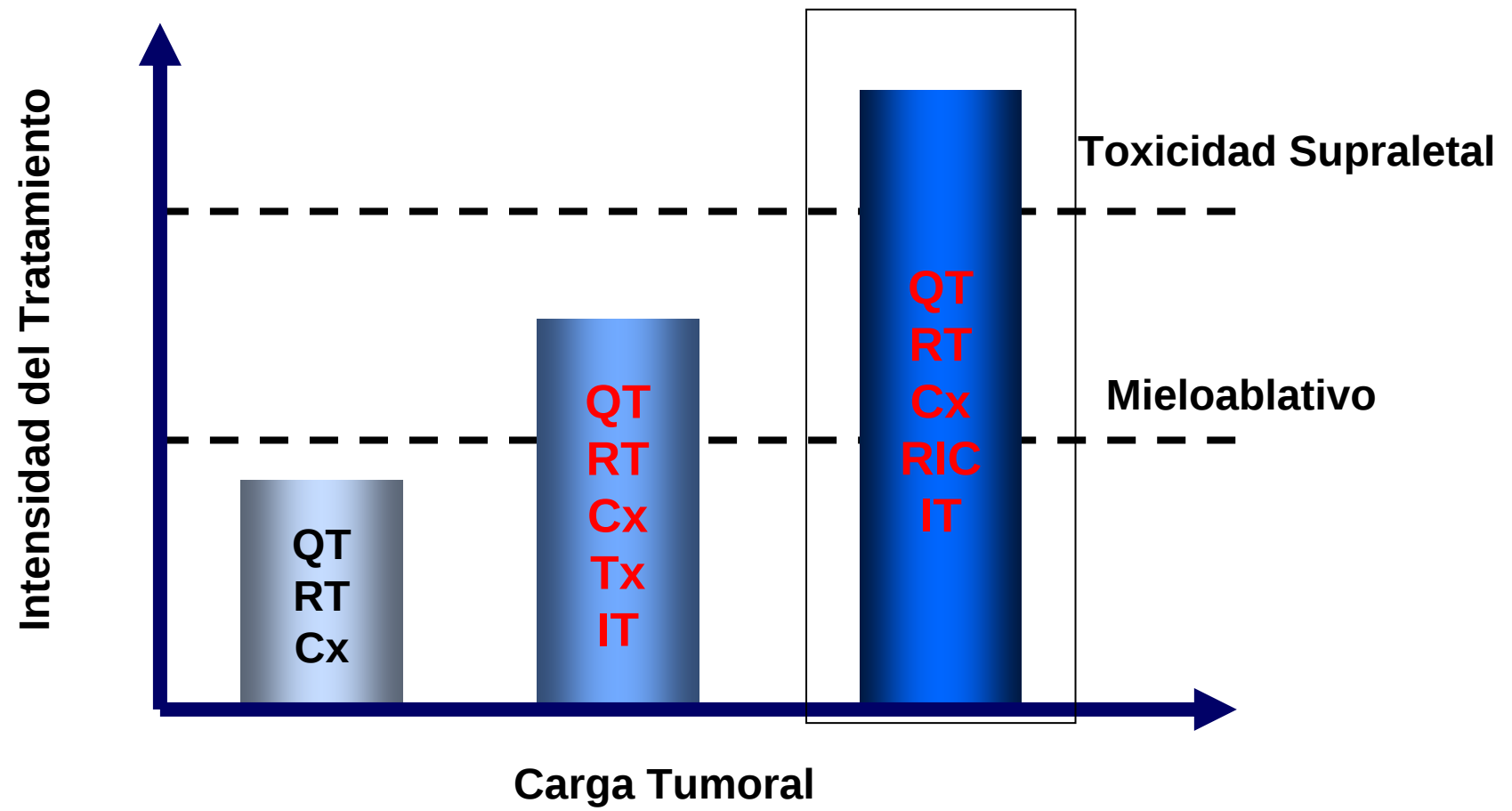


Post DCT

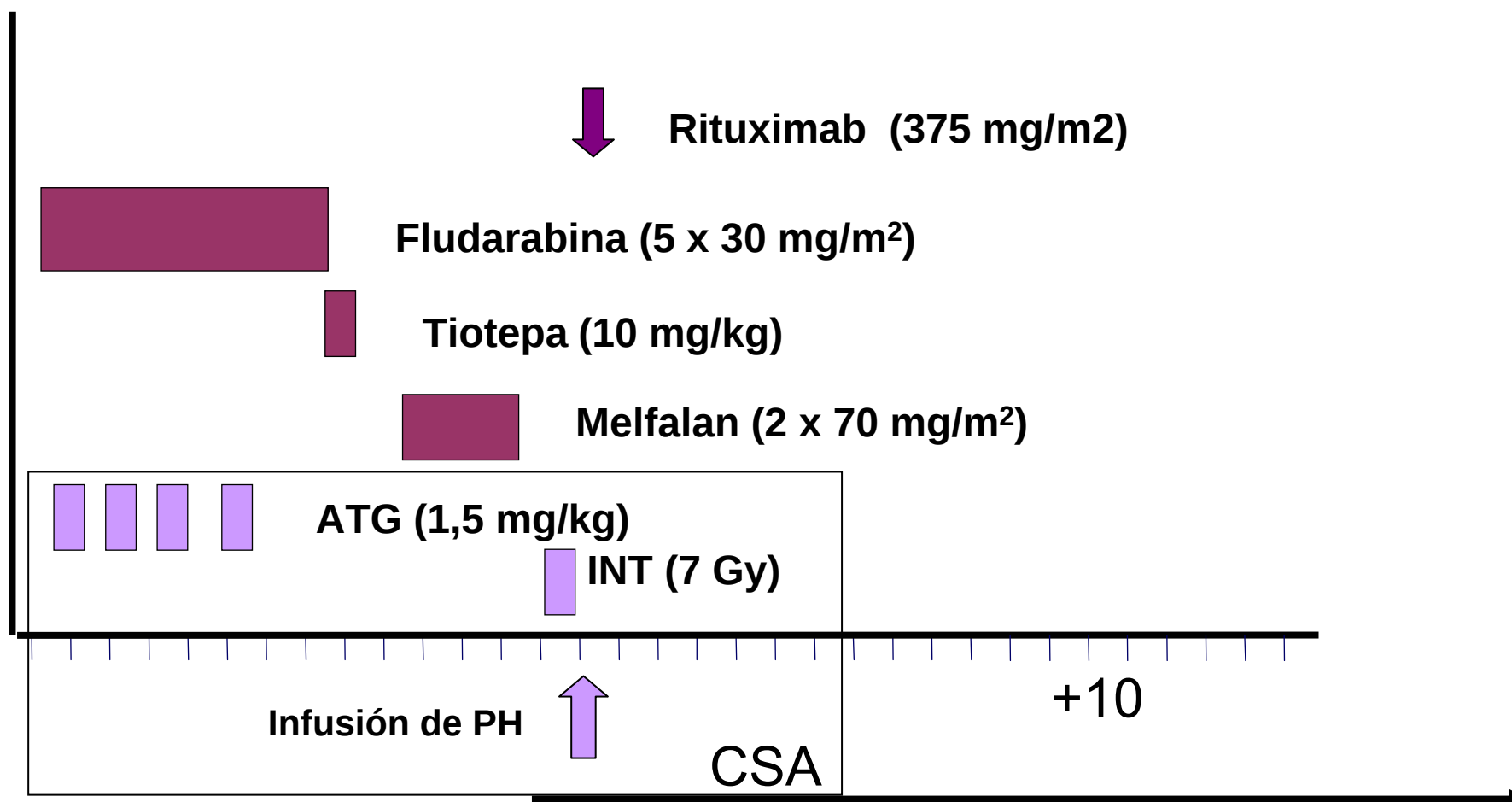


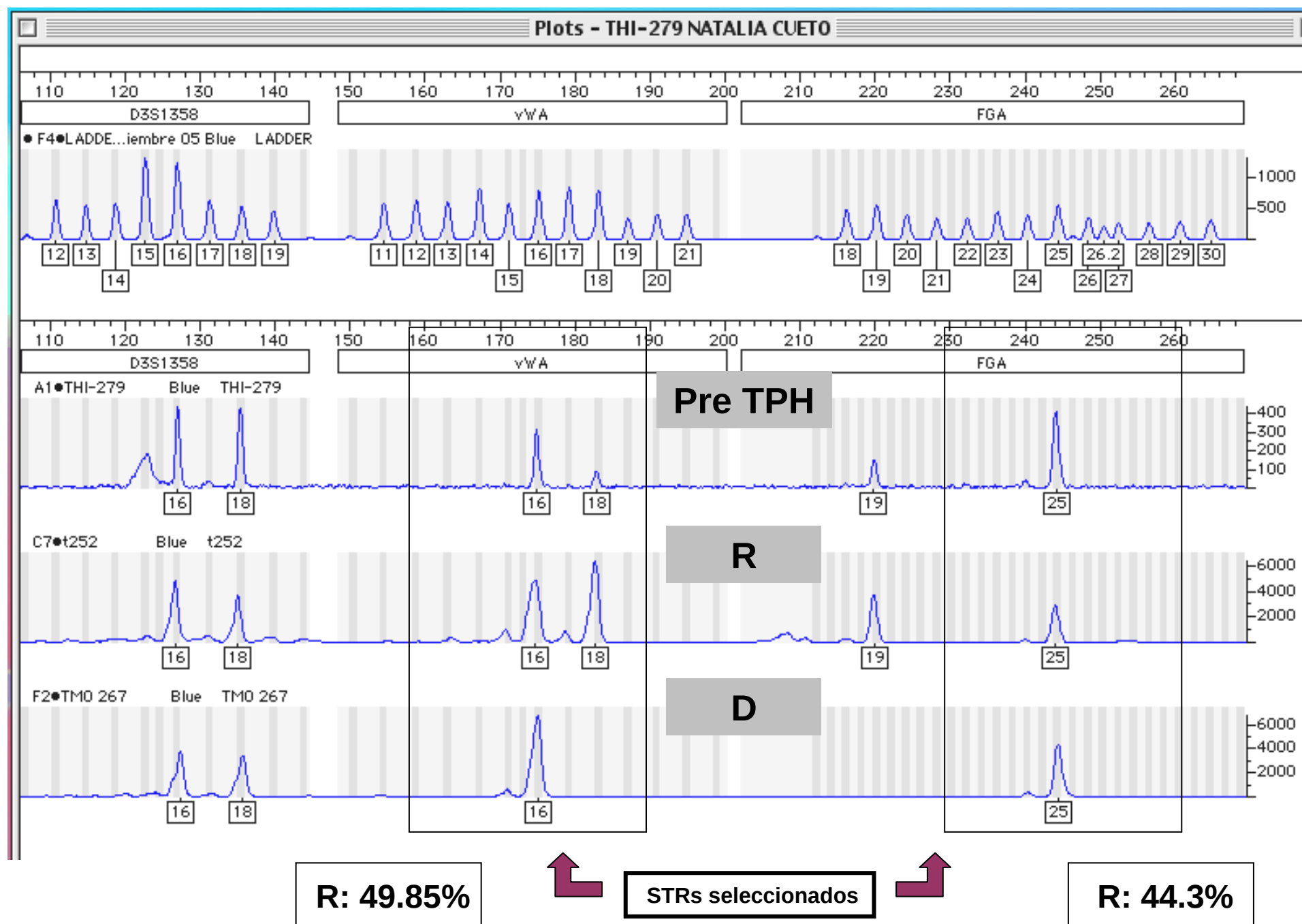
	1 vial	2 vials	3 vials
TNC(10^9)	≤ 40	40-80	80-120
CD3+(10^9)	≤ 15	15-30	30-45





“Reduced Intensity Conditioning (RIC)” **en TPH Haplo en Chile**





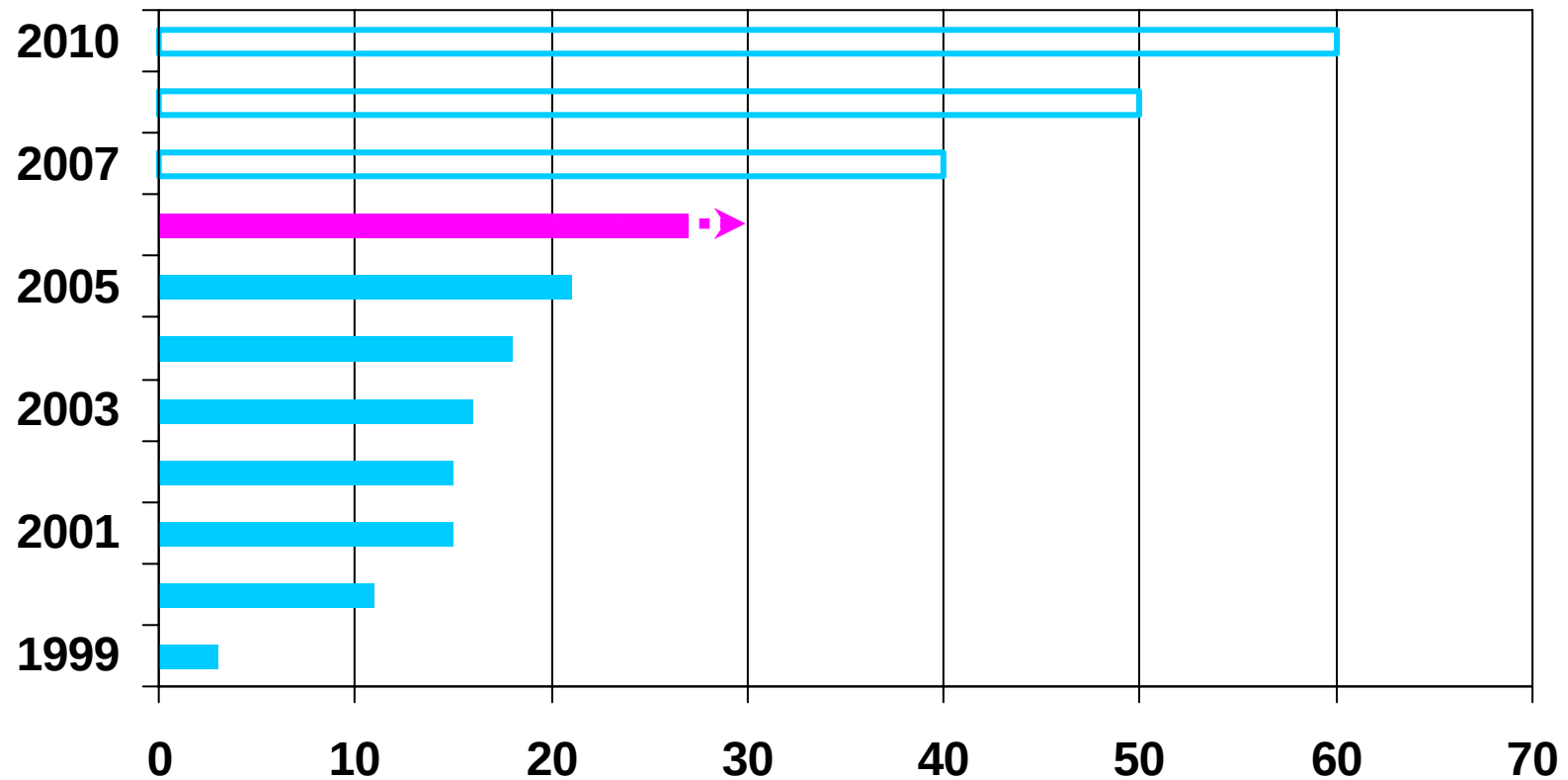
Resultados clínicos, características del injerto

Paciente	Diagnóstico	Edad	Sexo	HLA	EICH	Recaída	DLI	Infecciones	Vivos
			R/D	MMFD	a/c			V / F	Seg.
#1	LLA-2RC	2 a, 11 m.	F/F	5/10 Kir mm	II / -	No	No	- / -	Si, 100% quim.
#2	LMA-3RC (A-TPH)	3 a	F/F	5/10 Kir m	- / -	2 meses	Si*	- / -	Si, 40% quim.

CD34: 4,62 x10⁶/kg
 4,21 x10⁶/kg
CD3: 1,4 x 10⁵/kg
 1,0 x 10⁵/kg

*m quimerismo: CD3+ 25.000/kg, 1 mo 3 w
 Recaída: CD3+ 100.000/kg, 2 meses

TMO actividad/ año



PINDA y Unidad de TMO HLCCM agradecen a:

Memphis



Tübingen



Prof. Dr. Rupert Handgretinger

G.K Rivera
M. Holladay
G.Hale
W.Leung
P. Wooddard
K. Kasow
E. Horwitz
U.Yusuff
J.Houston

R. Ribeiro
V. Turner
T.Leimig
R. Iyengar
R.Barfield
P. Gordon
M.Otto
X. Chen
y muchos más

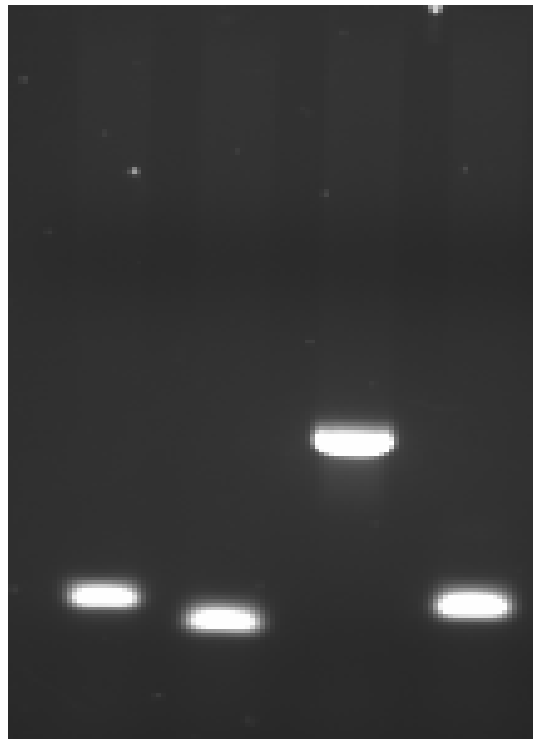
Prof.Niethammer
T.Klingebiel
P.Lang
M.Pfeiffer
J.Greil
P.Bader
Y muchos más

Determinación del repertorio de KIR por PCR o Flujo

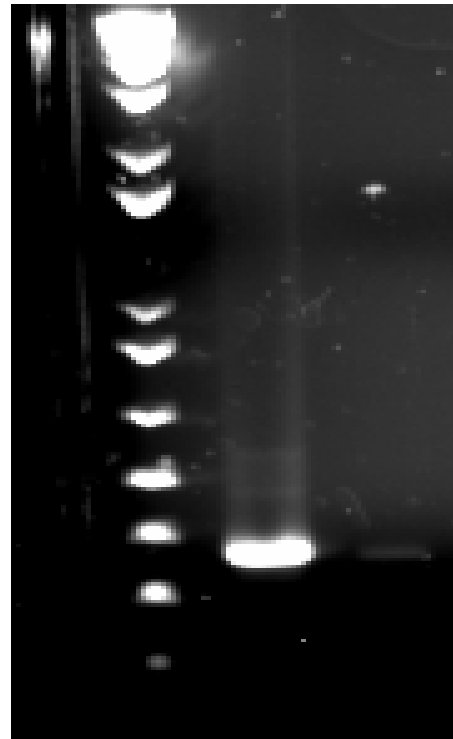
DNA-level

RT-PCR

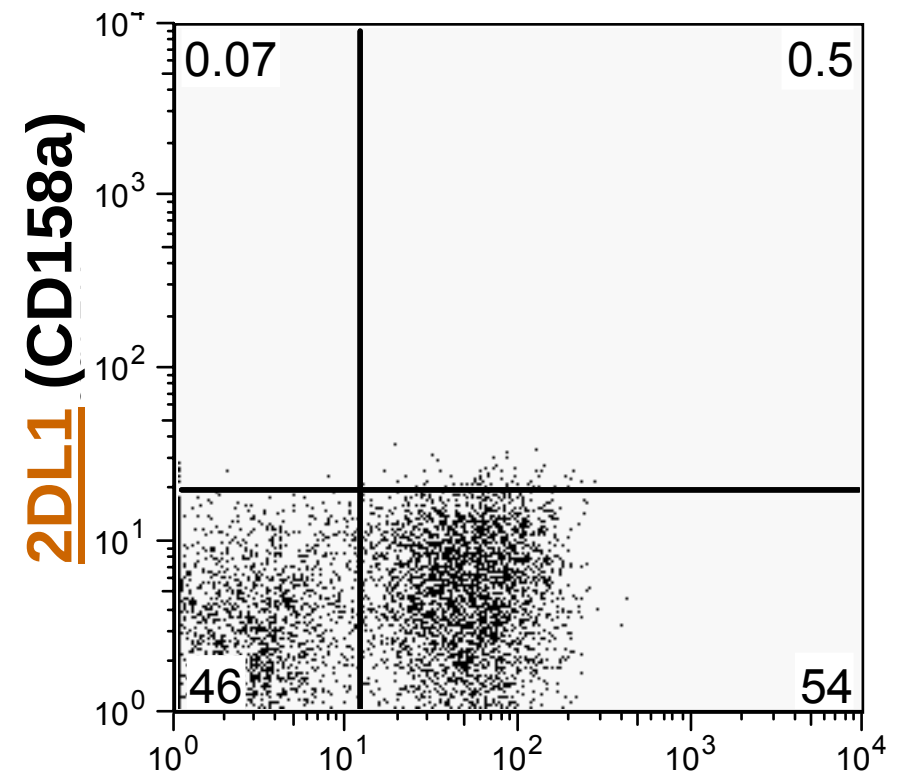
Flow



2DL1 2DL2 3DL3 3DL1



GAPDH 2DL1



2DL2 (CD158b) Group 1

HLA Typing:

Cw6 / Cw6 = Ligand for CD158a **Group 2**

ALL-BFM 2000: Definition of VHR-ALL and indication for alloBMT

- **induction failure (no M1 bone marrow by d33)**
- **t(9;22)**
- **t(4;11)**
- **prednisone poor response (>1000 leukemic blasts on d8 in PB) plus:**
 - **T-ALL**
 - **pro-B ALL**
 - **WBC >100,000**
 - **M3 BM d15**
- **MRD $\geq 10^{-3}$ at 12 weeks**

Tratamiento LMA

Leukemia (2005) 19, 2025–2146

Estudio, años	Número de Pacientes	Tasa de muerte precoz (%)	Tasa de remisión completa (%)	SLE a 5 años (%)	ST a 5 años (%)	% de pacientes con TPH
AIEOP 92 (1992 – 2001)	160	6	89	54	60	29
AML-BFM93 (1993 – 1998)	427	7	83	51	58	7
CCG 2891 (1989 – 1995)	750	4	78	34	47	25
DCOG-ANLL 92/94 (1992 – 1995)	78	10	82	42	42	27
ECRUC-ULC 58921 (1993 – 2000)	166	2	84	48	62	20
GATLA-AML90 (1990 – 1997)	179	20	70	31	41	3
LAME91 (1991-1996)	247	4	91	48	62	30
NOPHO-AML93 (1993 – 2001)	223	2	92	50	66	25
PIND-92 (1992 – 1998)	151	26	68	36	36	Sin trasplante
POG8821 (1988 – 1993)	511	4	77	32	42	13
PPLSG98 (1996 – 2002)	104	8	80	47	50	Sin dato
St Jude-AML91 (1991 – 1997)	62	3	79	44	57	Sin dato
UK-MCR AML 10 (1988 – 1995)	303	4	93	49	58	20

Donantes Potenciales para TMO

Donante	¿Donante?	Tiempo	Costo	E. Falla	Injerto	Riesgo de EICH	GVL	IR
DNE MO	10/10 50% 9/10 80% M Et.20%	Lento 3 – 4 m (+/-)	↑	↓	+/-	+/-	TC	+/-
DNE SCU	≥5/6 45% ≥4/6 90% M Et.30%	Rápido 2 - 3 s (No)	+/-	↑	Lento	↓	TC	Lento
Haplo	> 90%	Casi Siempre inmediato	↓	+/-	Rápido	↓	NK	Lento