

Indicaciones de Trasplante de Cordón Umbilical Adultos

Pablo Ramírez

Departamento de Hematología Oncología
Programa de Trasplante de Médula Ósea Adultos
P. Universidad Católica de Chile

Células madre derivadas de cordón umbilical

Ende et al:
Primera infusión en
paciente con LLA

Broxmeyer et al:
Aplicación potencial de
CU en tratamiento de
enfermedades

Rubinstein:
Primer banco
de CU en NYC

Wagner et al:
Primer trasplante
CU no relacionado
niño con LA



1972

1974

1988

1989

1993

1994

1995

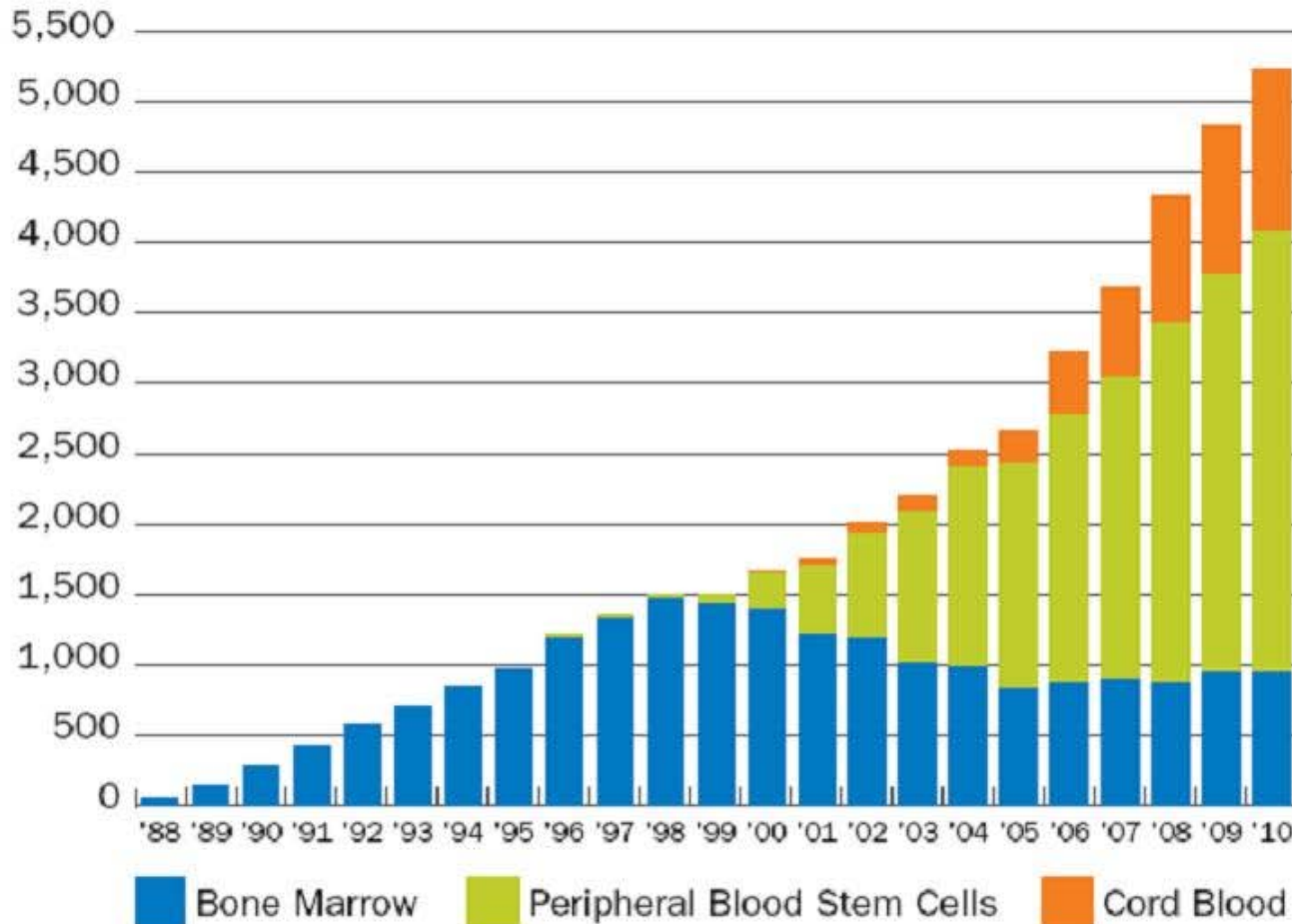


Knudtzon et al:
Primera evidencia de
presencia de progenitores
en sangre CU

Gluckman et al:
Primer trasplante CU
Relacionado en paciente
con AF

Primeros trasplantes
en adultos

NMDP Transplants by Cell Source

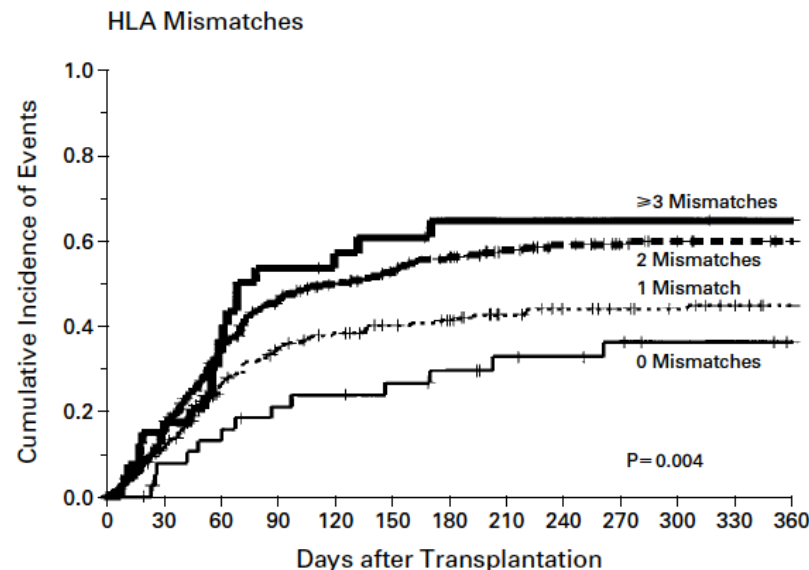
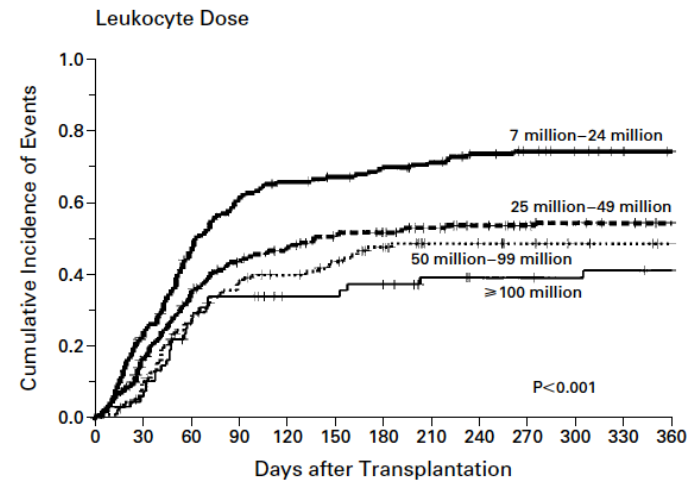
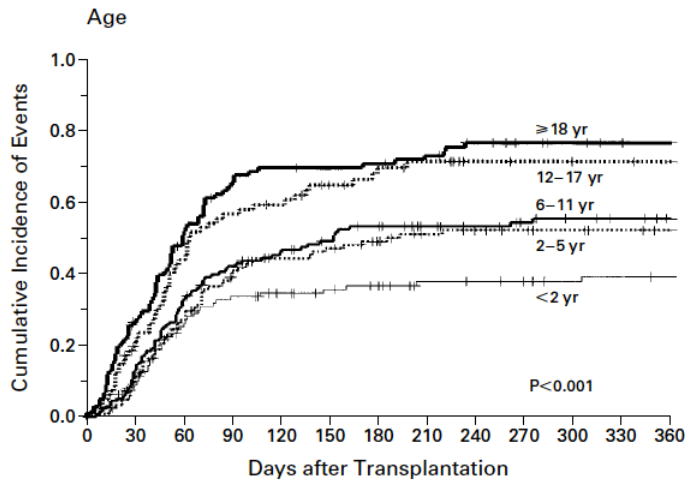


Source: National Marrow Donor Program FY 2010

Trasplante en adultos

- Resultados favorables en niños
- Incertidumbre procedimiento en adultos
 - Factibilidad técnica
 - Impacto de baja dosis celular
 - Impacto disparidad HLA

Resultados en 562 pctes (20% > 18 años) con SCU no relacionada: Rubinstein, NEJM 1998

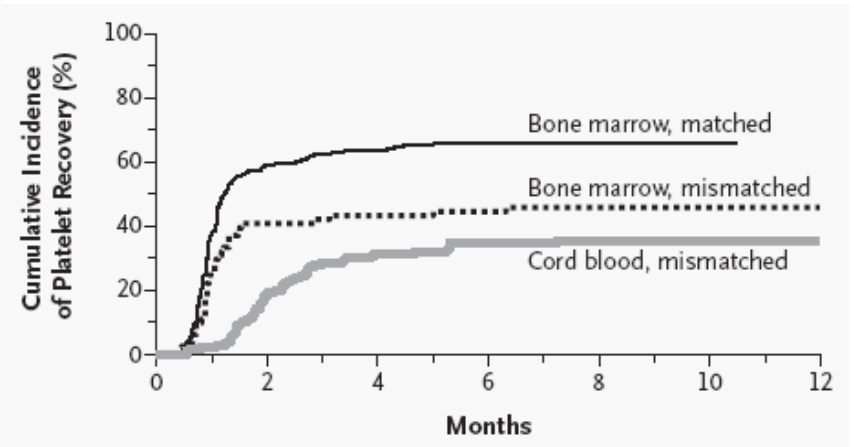
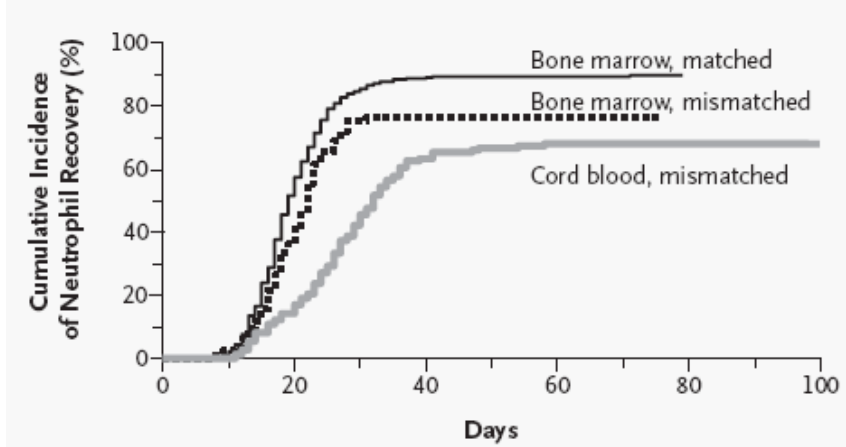


Experiencia Americana: NEJM 2004

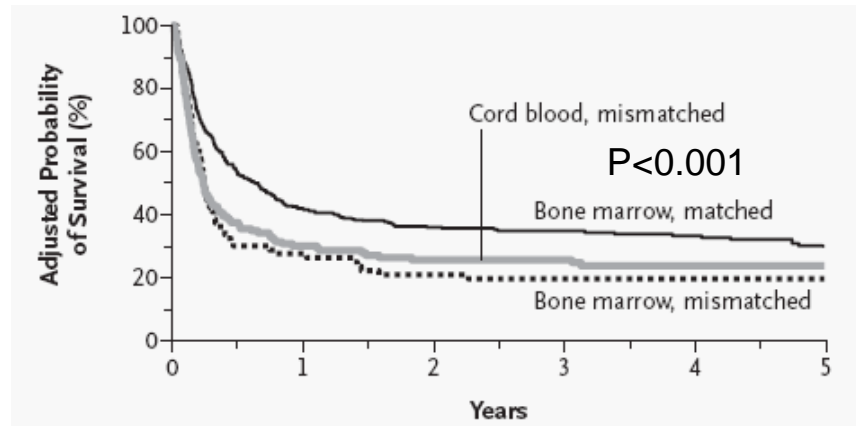
Variable	Matched BM (n=367)	1 Ag MM BM (n=83)	UCB MM 1-2 Ag (n=150)	P value
Weight-kg	76 (40-156)	73 (46-143)	68 (44-133)	<0.001
Disease-no. (%)				
AML	115 (31)	27 (33)	58 (39)	
ALL	82 (22)	17 (20)	45 (30)	
Disease status-no. (%)				
CR1 (all dg)	149 (40)	27 (33)	30 (20)	
>CR2 (all dg)	112 (31)	35 (42)	48 (32)	
TNC dose/kg- x 10 ⁻⁸	2.4 (0.02-17)	2.2 (0.01-5.8)	0.22 (0.1-0.65)	<0.001
HLA compatibility- no. (%)				
matched	367 (100)	0	0	
One-antigen mm	0	83 (100)	34 (23)	
Two-antigen mm	0	0	116 (77)	

Recuperación neutrófilos

Recuperación de plaquetas



SG



Qué sugieren los estudios?

- UCB con un número adecuado de células es factible en adultos
- Bajo riesgo de GVHD para el grado de disparidad en HLA
- Prendimiento es más lento que médula ósea
- Mayor TRM
- Aspectos no resueltos
 - Dosis, condicionamiento, efectos a largo plazo, profilaxis GVHD?
 - Como reducir la mortalidad?
 - Como potenciar el prendimiento?
 - Cuál es la mejor combinación Dosis celular/HLA match?

Enfoques para mejorar tasas y cinética de prendimiento y disminuir mortalidad

- Doble cordón umbilical
- Inyección intra-ósea
- Expansión ex vivo

Trasplante de 2 cordones parcialmente compatibles

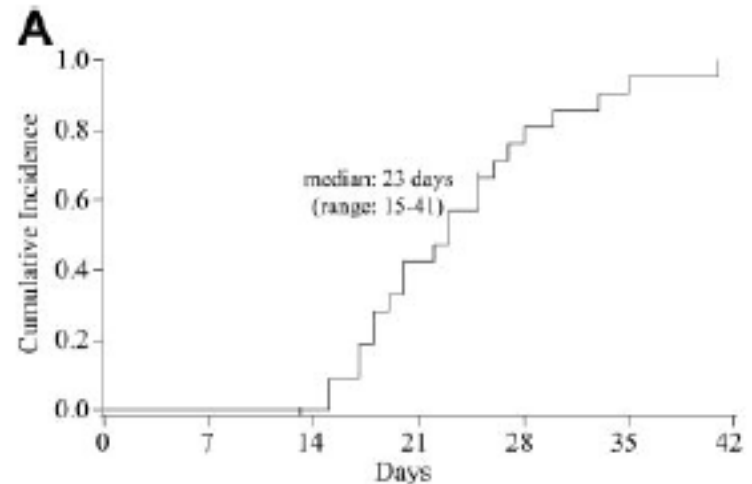
Mieloablativo

Demografía

Table 1. Diagnosis and graft characteristics

	No.
N	23
Diagnosis, no. (%)	
ALL	
CR1	4 (17)
CR2	1 (4)
Relapse	3 (13)
AML*	
CR1	4 (17)
CR2	3 (13)
CR3	1 (4)
MDS	1 (4)
Relapse	4 (17)
CML	
CP1	1 (4)
AP1	1 (4)
Infused NC × 10⁷/kg, median (range)	
Total	3.5 (1.1-6.3)
Larger unit	1.9 (0.6-3.6)
Smaller unit	1.5 (0.5-2.7)
Infused CD34⁺ × 10⁵/kg, median (range)	
Total	4.9 (1.2-14.5)
Larger unit	2.9 (0.7-10.4)
Smaller unit	1.4 (0.5-4.7)
Infused CD3⁺ × 10⁷/kg, median (range)	
Total	1.0 (0.5-2.2)
Larger unit	0.6 (0.3-1.3)
Smaller unit	0.4 (0.1-0.9)

Prendimiento de neutrófilos



Barker et al. Blood 2005;105:1343-1347

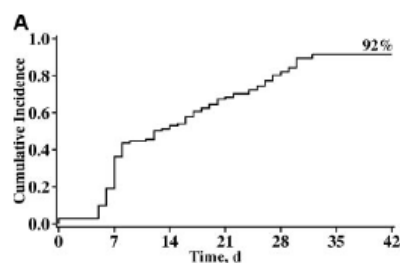
Trasplante de 2 cordones parcialmente compatibles

Intensidad Reducida

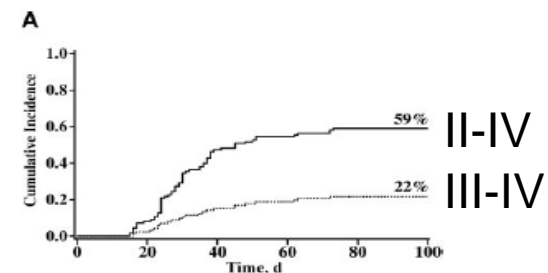
Demografía

Characteristics	
Patients, no.	110
Age, y, median (range)	51 (17-69)
Weight, kg.	76 (50-134)
Acute leukemia, no. (%)	41 (38)
CML, MDS, Myelofibrosis, HD, NHL, MM, AA	69 (62)
>45 yo, no. (%)	82 (75)
Extensive p treatment	33 (30)
Organ dysfunction	8 (7)

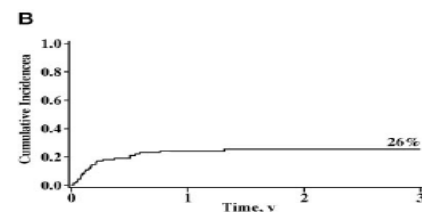
Neutrófilos



aGVHD



TRM 3 años



Criterios de selección de SCU:

MN: TNC, HLA

1. Unidad 6/6 $> 3.0 \times 10^7$ TNC/kg
2. Unidad 5/6 > 4.0
3. Doble cordón:
 - dosis combinada > 3.0 ;
 - c/u > 1.5 ;
 - compatibles entre ellas $> 4/6$ HLA
4. Unidad 5/6 o 6/6 > 2.0
5. Unidad 4/6 > 2.5

Sugerencia selección de donantes: Adultos

1. Donante relacionado 6/6
2. MUD 8/8
3. Cordón 6/6
4. Cordón no compatible único o doble

Condicionamientos

RIC

- **Minneapolis**

- Fludarabina 200mg/m²
- Cy 50mg/kg
- TBI 200cGy
- CSA + MMF

MA

- **Minneapolis**

- Fludarabina 75mg/m²
- Cy 120mg/kg
- TBI 1320cGy
- CSA + MMF

- **Valencia**

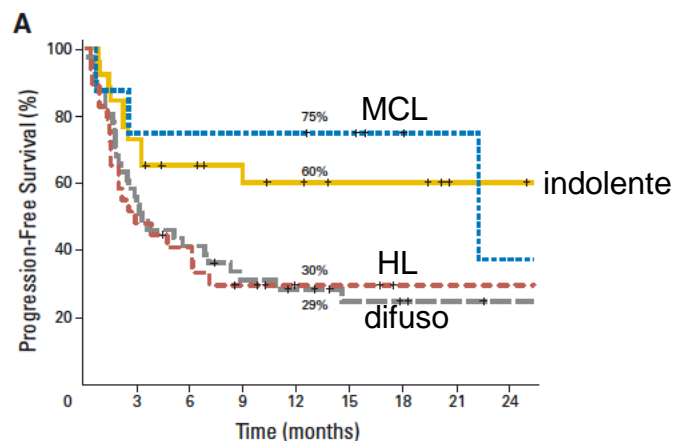
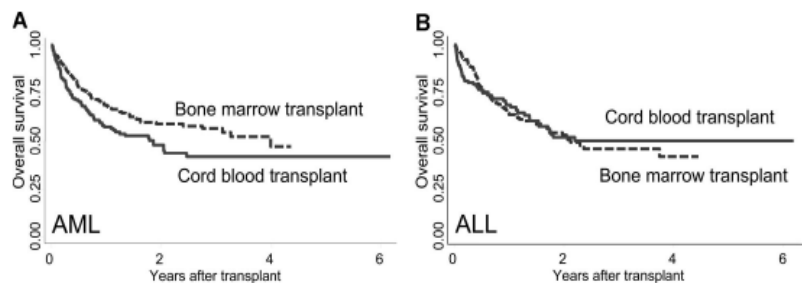
- Fludarabina 150mg/m²
- Tiotepa 10mg/kg
- BU 9.6mg/kg
- ATG 6mg/kg
- CSA + MMF

Indicaciones por enfermedades

- Resultados por patologías son limitados
 - series retrospectivas o de registros
 - n pequeños
 - condicionamientos no comparables

Resultados UCB vs URD en ptes con leucemias agudas, Japón 2000-2005. Blood 2009.

N= AML UCB 173; AML URD 311
ALL UCB 114; ALL URD 222



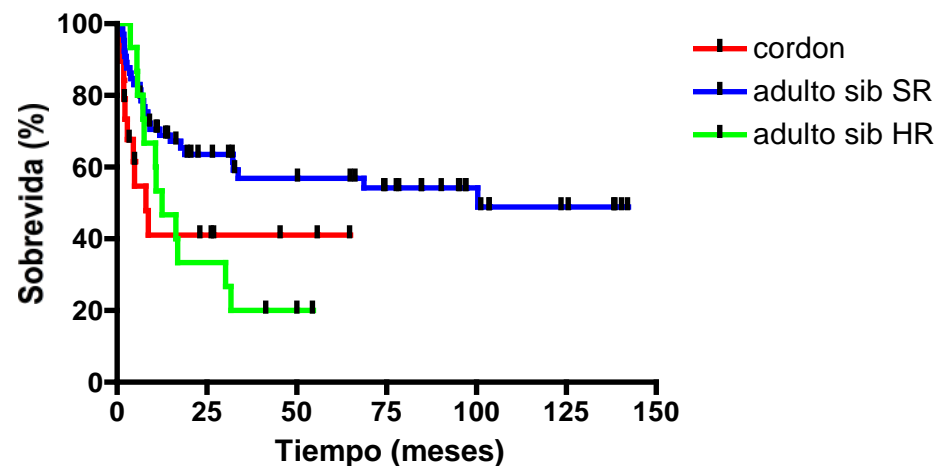
Resultados con UCB en adultos con neoplasias linfoides: Eurocord, Netcord y EBMT. JCO 2009

MCL	n=8
indolente	n=26
agresivo	n=41
HL	n=29

Resultados PUC

Variable	n
edad media (rango)	38 años (16-69)
sexo	masculino=6 femenino=13
n unidades cordón	doble=16 Single=3
diagnósticos	LLA=10 LMA=4 MDS=3 LNH=1 LMC=1
año trasplante	2003=1; 2004=2; 2005=0; N=3 2006=2; 2007=1; 2008=3; N=6 2009=4; 2010=2; 2011=4; N=10
intensidad condicionamiento	RIC=3 MA=16
Dosis TNCx10e7/kg, media (rango)	4.24 (2.8-6.32)
Dosis CD34x10e5/kg, Media (rango)	1.5 (0.2-3.1)
prend neutrófilos, media (rango)	MA=18 días (8-32) RIC=21 días (6-32)
Mortalidad trasplante, 100 días	6/19 (31%)

Sobrevida global pts trasplante PUC



Cordón

n=19

seguimiento 15 meses (1-64)

adulto sib SR:

n=65

seguimiento 45 meses (1.3-142)

adulto sib HR:

n=15

seguimiento 20 meses (3.7-54.3)

Consideraciones finales

- Trasplante de SCU es una alternativa efectiva en el manejo de hemopatías malignas
- En ausencia de donante familiar o adulto no relacionado compatibles → SCU
 - Trasplante urgente aún con donante no relacionado compatible
- Se necesitan nuevas estrategias para mejorar la recuperación hematológica y reducir mortalidad temprana
- Ante la falta de estudios randomizados no es posible establecer definitivamente la superioridad de esta fuente de células madre

Agradecimientos

- **Equipo de TMO**
 - Pablo Bertin
 - Bruno Nervi
 - Veronica Jara
- **Equipo enfermeras y auxiliares**
Clínica UC/Hospital Clínico/Centro del Cáncer
- **Equipo Hematología**
 - Mauricio Ocqueteau
 - Alejandra Rodríguez
 - Mauricio Sarmiento
 - Pablo Lira
 - Becados de hematología
- **Citometría**
 - Mauricio Galleguillos
- **Laboratorio de Hematología**
 - Marta Maffioletti
 - Jacqueline Marchant
 - Jeanette Romero
 - Mercedes Cabello
 - Pamela Armijo
- **Banco de Sangre**
 - Isabel Pizarro
 - Jaime Pereira
 - Diego Mezzano
- **Biología Molecular**
 - Elena Poggi