

Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D

Resumen

ANTECEDENTES: el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) en algunos casos representa la mejor opción terapéutica contra neoplasias hematológicas; sin embargo, la edad del paciente puede ser un obstáculo. Desafortunadamente los pacientes de mayor edad tienen mayor incidencia de neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. Hasta hace algunos años, el alo-TCH se ofrecía a pacientes jóvenes con buen estado general; sin embargo, con la aplicación de esquemas no mioablativos y de intensidad reducida, esto cambió.

OBJETIVO: comparar la supervivencia de pacientes mayores y menores de 50 años que recibieron un alo-TCH con acondicionamiento de intensidad reducida.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se analizaron los expedientes clínicos de pacientes que recibieron alo-TCH en el Hospital Universitario de Monterrey entre 2005 y 2015. Se agruparon en mayores y menores de 50 años de edad.

RESULTADOS: se incluyeron 93 pacientes, 47 menores y 46 mayores de 50 años, todos con ECOG < 2. Recibieron acondicionamiento de intensidad reducida (ciclofosfamida-flurarabina-busulfán o melfalán). En los menores de 50 años la mediana de las variables analizadas fue: células CD34+ trasfundidas $6 \times 10^6/\text{kg}$, recuperación mieloide 16 días, incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda/crónica (EICHa/EICHc): 29.8%/34%, y supervivencia a 1000 días de 54%. En los mayores de 50 años: células CD34+ transfundidas $6 \times 10^6/\text{kg}$, recuperación hematológica 15 días, incidencia de EICHa/EICHc 26.1%/13% y supervivencia a 1000 días de 49%. No se observó diferencia en la supervivencia ($p = 0.4$), cantidad de células trasplantadas, recuperación hematológica ($p = 0.1$), quimerismo ($p = 0.82$) o enfermedad injerto contra huésped aguda ($p = 0.69$) entre ambos grupos. Solo se observó diferencia en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica ($p = 0.018$).

CONCLUSIONES: la edad no fue un factor determinante en la supervivencia de este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, trasplante alogénico.

Servicio de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 19 de noviembre 2017

Aceptado: 24 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C y col. Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):161-167.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):161-167.

Comparative analysis of the survival in relation to age of patients receiving an allo-HCT with reduced intensity.

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D

Abstract

BACKGROUND: Allo-transplantation of hematopoietic cells (allo-HCT) in some cases represents the best therapeutic option for hematological neoplasms; however, the age of the patient can be an obstacle. Unfortunately, older patients have a higher incidence of hematological neoplasms such as acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Until a few years ago, allo-HCT was offered to young patients with good general condition; however, with the use of non-myeloablative and reduced intensity schemes this changed.

OBJECTIVE: To compare the survival of patients older than 50 years of age who received an allo-HCT with reduced intensity conditioning.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis of the clinical records of patients who received allo-HCT at the University Hospital of Monterrey between 2005 and 2015. They were grouped into younger or older than 50 years of age.

RESULTS: We included 93 patients, 47 younger and 46 older than 50 years, all with ECOG <2. They received reduced intensity conditioning (cyclophosphamide-fludarabine-busulfan or melphalan). The median of the analyzed variables was in younger than 50 years: CD34+ cells transfused $6 \times 10^6/\text{kg}$, myeloid recovery 16 days, incidence of acute graft-versus-host disease/chronic graft-versus-host disease (aGVHD/cGVHD): 29.8%/34%, and survival at 1000 days of 54%. In older than 50 years: transfused CD34+ cells $6 \times 10^6/\text{kg}$, haematological recovery 15 days, incidence of aGVHD/cGVHD 26.1%/13% and survival at 1000 days of 49%. There was no difference in survival ($p = 0.4$), number of transplanted cells, haematological recovery ($p = 0.1$), chimerism ($p = 0.82$) or aGVHD ($p = 0.69$) between both groups. Only difference in the incidence of cGVHD was observed ($p = 0.018$).

CONCLUSIONS: Age was not a determining factor in the survival of this group of patients.

KEYWORDS: leukemia, myeloid, acute; myelodysplastic syndrome; transplantation, allogeneic

Servicio de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

ANTECEDENTES

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) es una opción terapéutica de gran utilidad en el tratamiento de la mayor parte de las enfermedades hematológicas malignas¹ y en muchos de los casos representa la única forma curativa. Un obstáculo para esta alternativa es la edad del paciente debido principalmente a la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento. Paradójicamente, muchas de las enfermedades hematológicas malignas que requerirán un alo-TCH tienen mayor incidencia en la edad adulta, como ocurre con la leucemia mieloblástica aguda o el síndrome mielodisplásico. En el grupo de pacientes de mayor edad es donde los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos parecen ser de gran utilidad.² Históricamente, el alo-TCH se ofrecía a pacientes menores de 55 años de edad en buena condición clínica y sin morbilidades asociadas.³ Con la emergencia de los esquemas de acondicionamiento no mieloablativos, aunado a la experiencia acumulada al paso del tiempo en el área del trasplante alogénico, pudo ampliarse el rango de edad e incluir pacientes mayores. Este cambio es el resultado de diferentes factores, incluida la administración de esquemas menos tóxicos, acceso a medicamentos más efectivos, nuevos medicamentos para prevenir infecciones, mayor acceso a terapia de apoyo trasfusional, etc.; con lo que se ha logrado mayor aceptación del alo-TCH al observar disminución de la mortalidad relacionada con el trasplante, no sólo en pacientes jóvenes, sino también en pacientes mayores.^{1,4,5} Sin embargo, la edad no es la única condición que debe considerarse para decidir si el paciente es apto para recibir un alo-TCH, tal vez sea más importante analizar su condición clínica, las enfermedades concomitantes, la enfermedad hematológica de base, la disponibilidad de un donador compatible, e incluso el riesgo de complicaciones propias del trasplante, porque todos estos factores pueden influir en el resultado final.⁶

El objetivo de este estudio es analizar y comparar la supervivencia de pacientes que recibieron un alo-TCH de intensidad reducida en relación con su edad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes adultos que recibieron un alo-TCH en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre 2005 y 2015. Se revisó el expediente clínico y se incluyeron sólo los expedientes que contaban con la información necesaria para el estudio. Los pacientes se agruparon de acuerdo con su edad al momento de recibir el alo-TCH en mayores o menores de 50 años. Además de la edad, se analizaron otras variables de los pacientes, incluido su estado funcional mediante la escala ECOG, género, enfermedades concomitantes y características de la enfermedad hematológica de base.

Esquema de acondicionamiento

De acuerdo con las guías institucionales, todos los pacientes recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida con una combinación de ciclofosfamida intravenosa (350 mg/m²/día, días -6, -5 y -4), fludarabina intravenosa (25 mg/m²/día, días -6, -5 y -4) y busulfán oral (4 mg/kg/día, días -3 y -2) o melfalán oral (100 mg/m²/día, días -3 y -2). Todos los paciente recibieron, además, ondansetrón oral 8 mg cada 12 horas del día 0 al día +6. Para prevenir enfermedad injerto contra huésped se prescribió ciclosporina oral 4 mg/kg/día iniciando el día -1 y metotrexato intravenoso 5 mg/m² los días +1, +3, +5 y +11. La ciclosporina se administró de manera continua y se suspendió en el día +180 si no había datos de enfermedad injerto contra huésped. La profilaxis contra infecciones inició el día 0 y se administró aciclovir oral 400 mg cada 12 horas, fluconazol

oral 100 mg diarios y ciprofloxacino oral 500 mg cada 12 horas hasta que se observó recuperación hematológica con leucocitos de al menos $500 \times 10^6/L$.

Movilización de células hematopoyéticas

En todos los casos se utilizaron células hematopoyéticas de sangre periférica. La movilización de células hematopoyéticas se realizó mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) a dosis de $10 \mu\text{g/kg/día}$ administrado los días -4 a 0 del trasplante. El procedimiento de aféresis se realizó el día 0 con el objetivo de recolectar como mínimo $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células hematopoyéticas CD34+. Los procedimientos de aféresis se realizaron en un separador celular Baxter CS3000 Plus (Baxter Healthcare, Deerfield, IL) procesando $10,000 \text{ mL/m}^2$ de sangre. El conteo de las células CD34+ recolectadas se realizó mediante citometría de flujo en un citómetro FACSCalibur (Becton Dickinson, BD Biosciences, San José, CA) utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34 (Becton Dickinson, BD Biosciences). Las células recolectadas no fueron criopreservadas ya que se trasplantaron al receptor del trasplante el mismo día de la recolección.

Determinación de quimerismo

En el día +30 del trasplante se realizó determinación de quimerismo en los pacientes que tuvieron recuperación hematológica. Para determinar el quimerismo se utilizó identificación de cromosomas sexuales por FISH cuando el donador y receptor eran de diferente sexo o técnica de microsátelites por PCR cuando ambos eran del mismo sexo. Se definió quimerismo completo cuando el resultado fue de 100%, mixto cuando el resultado se encontró entre 1 y 99% y falla de injerto cuando el quimerismo fue de 0%.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS (versión 20). Se realizó prueba χ^2 para la comparación de datos. La supervivencia se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de grupos se realizó con la prueba t de Student para datos paramétricos y U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. El valor de p se consideró significativo cuando se encontró por debajo de 0.05.

RESULTADOS

Características de los pacientes

De todos los expedientes clínicos analizados, 93 tenían la información necesaria para ser incluidos en el estudio. Para el análisis de los datos, los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con su edad, 47 pacientes (50.5%) tenían menos de 50 años de edad (intervalo: 17-49 años), mientras que 46 pacientes (49.5%) tenían más de 50 años de edad (intervalo: 50-66 años). Respecto del género, 48 (51%) eran de sexo masculino. Todos los pacientes tenían una clase funcional ECOG < 2. En el grupo de menores de 50 años, el diagnóstico pretrasplante más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, seguido de leucemia mieloblástica aguda. En el grupo de mayores de 50 años el diagnóstico pretrasplante más frecuente fue linfoma no Hodgkin seguido de anemia aplásica. (**Cuadro 1**). La mediana de tiempo de seguimiento de ambos grupos de pacientes fue de 495 días.

Recuperación hematológica, quimerismo y enfermedad injerto contra huésped

La mediana de células CD34+ trasplantadas en ambos grupos fue de 6×10^6 células/kg con intervalo de 1×10^6 a 11×10^6 en pacientes menores de 50 años y 2×10^6 a 16×10^6 en mayores de 50 años. La mediana de recuperación de plaquetas ($> 20 \times 10^9/L$ en tres días consecutivos) se

Cuadro 1. Características generales y diagnóstico de los pacientes incluidos

	Pacientes menores de 50 años (n = 47)	Pacientes mayores de 50 años (n = 46)
Género, masculino/femenino	22/25	26/20
Edad en años, mediana (intervalo)	32 (17-48)	56 (50-66)
Leucemia linfoblástica aguda	13 (28%)	4 (9%)
Leucemia granulocítica crónica	6 (13%)	3 (7%)
Linfoma de Hodgkin	2 (4%)	0
Anemia aplásica	7 (15%)	8 (17%)
Leucemia mieloblástica aguda	11 (23%)	5 (11%)
Linfoma no Hodgkin	2 (4%)	11 (24%)
Mieloma múltiple	1 (2%)	5 (11%)
Síndrome mielodisplásico	5 (11%)	5 (11%)
Leucemia linfocítica crónica	0	3 (6%)
Leucemia mielomonocítica crónica	0	2 (4%)

observó en el día +14 en pacientes menores de 50 años y en el día +12 en mayores de 50 años ($p = 0.079$). La mediana de recuperación de neutrófilos ($> 500 \times 10^9/L$ en tres días consecutivos) se observó al día +16 y +15, respectivamente ($p = 0.150$).

Los estudios de quimerismo se realizaron el día +30. En el grupo de pacientes menores de 50 años se determinó quimerismo en 40 pacientes, de los que 22 (55%) tenían quimerismo del 100% y 18 (45%) tenían quimerismo entre 50 y 99%. En el grupo de pacientes mayores de 50 años se estableció quimerismo en 40 pacientes de los que 21 (53%) tenían quimerismo del 100% y 19 (47%), entre 50 y 99% ($p = 0.824$).

En relación con la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, en el grupo de menores de 50 años fue de 29.8% (14 pacientes) y 34% (16 pacientes), respectivamente, mientras que en el grupo de mayores de 50 años fue de 26.1% (12 pacientes) y 13% (6 pacientes), respectivamente. No se encontró diferencia en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda entre ambos grupos ($p = 0.693$), pero si

en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica ($p = 0.018$). **Cuadro 2**

Supervivencia

En el grupo de pacientes menores de 50 años la supervivencia a 100 días fue de 85.1% con mediana de seguimiento de 499 días (intervalo: 3-2213), mientras que en el grupo de mayores de 50 años la supervivencia a 100 días fue de 80.4% con mediana de seguimiento de 375 días (intervalo: 14-3570), sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.718$). La supervivencia a 1000 días fue de 54% para el grupo de menores de 50 años y de 49% para los mayores de 50 años ($p = 0.4$).

DISCUSIÓN

Los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo o de intensidad reducida para trasplante alogénico se han relacionado con menor toxicidad orgánica y, debido a esto, con mayor tolerabilidad en pacientes de mayor edad.⁷⁻⁹ Estos esquemas han permitido que el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH)

Cuadro 2. Características del trasplante

	Pacientes menores de 50 años (n = 47)	Pacientes mayores de 50 años (n = 46)	p
Esquema de acondicionamiento	Ciclofosfamida 350 mg/m ² /día/3días Fludarabina 25 mg/m ² /día/3días Busulfán 4 mg/kg/día/2 días o Melfalán 100 mg/m ² /día/2 días		
Células CD34+ trasplantadas (mediana)	6 x 10 ⁶ /kg	6 x 10 ⁶ /kg	-
Mediana de recuperación			
Mieloide	16 días	15 días	0.150
Plaquetaria	14 días	12 días	0.079
Quimerismo al 100%	55%	53%	0.824
Quimerismo entre 50-99%	45%	47%	
Enfermedad injerto contra huésped aguda	29.8%	26.1%	0.693
Enfermedad injerto contra huésped crónica	34%	13%	0.018
Mediana de seguimiento en días (intervalo)	499 (3-2213)	375 (14-3570)	-

sea una opción de tratamiento en pacientes que antes no eran aptos para recibirlo debido solamente a su edad, en los que precisamente es más frecuente la incidencia de neoplasias hematológicas que lo requieren. Los estudios previos encontraron que la edad por sí misma no es un factor de efecto negativo en el pronóstico de pacientes que reciben un alo-TCH cuando se prescriben esquemas de acondicionamiento menos tóxicos.¹⁰⁻¹³ Aunque algunos estudios han encontrado menor supervivencia postrasplante en pacientes de mayor edad, es necesario tener en consideración que en este grupo de edad algunas enfermedades hematológicas, como la leucemia mieloblástica aguda, muestran características distintas a lo observado en pacientes más jóvenes, ejemplo de esto es la existencia de cariotipos complejos, mutaciones genéticas que confieren resistencia a la quimioterapia o la leucemia que proviene de un síndrome mielodisplásico, lo que afecta la supervivencia de estos pacientes.⁵ En este estudio, al utilizar un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida, no se encontró diferencia en la supervivencia a 100 días de pacientes mayores de 50

años en comparación con pacientes más jóvenes (80.4 vs 85.1%, p = 0.718). De acuerdo con lo señalado en estudios previos, al momento de elegir el paciente apto para recibir un alo-TCH, es más importante considerar la edad biológica del paciente que la edad cronológica.

En relación con las complicaciones del trasplante, algunos estudios han encontrado que la enfermedad injerto contra huésped no es más frecuente ni más intensa en pacientes de mayor edad en relación con grupos de pacientes más jóvenes.¹ En este estudio no se encontró diferencia en la incidencia ni severidad de la enfermedad injerto contra huésped aguda entre los grupos de pacientes mayores y menores de 50 años (26.1 y 29.8%, p = 0.693); sin embargo, contrario a lo encontrado en otros estudios, se observó mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica en el grupo de menor edad (34 vs 13%, p = 0.018). En este estudio no se encontró diferencia significativa al comparar otras variables entre ambos grupos, como la cantidad de células CD34+ trasfundidas, el tiempo de recuperación hematológica o la obtención de quimerismo.

En conclusión, en este estudio se observó que la edad del paciente no fue un factor que influyera en la supervivencia o en el éxito del alo-TCH al utilizar un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida. Es recomendable que antes de tomar la decisión de negar a un paciente de mayor edad el beneficio de recibir esta opción terapéutica, se analice su estado funcional, el estado de la enfermedad de base y las condiciones clínicas generales.

REFERENCIAS

- Du W, Dansey R, Abella EM, Baynes R, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in selected patients over 50 years of age--a single institution's experience. *Bone Marrow Transpl* 1998;21(10):1043-7.
- Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid leukemia in the elderly: Current strategies and future directions. *Drugs Aging* 2015;1(1).
- Artz AS. Older patients/older donors: choosing wisely. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:70-5.
- Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, 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(3):282-9.
- Kong X, Chen Y, Wang L, Zhou Y, et al. Effect of the micro-transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells as maintenance therapy for elderly patients with acute leukemia. *Oncol Lett* 2015; <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2015.2995>
- Muffy LS, Kocherginsky M, Stock W, Chu Q, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica* 2014;99(8):1373-9.
- Federmann B, Faul C, Meisner C, Vogel W, et al. Influence of age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center study in patients aged 60. *Bone Marrow Transpl* 2015;50(3):427-31.
- Sorrór ML, Estey E. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in older adults. *ASH Educ Progr B* 2014;2014(1):21-33.
- Muffy LS, Boulukos M, Swanson K, Kocherginsky M, et al. Pilot Study of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a High prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):429-34.
- Yamasaki S, Yoshimoto G, Ogawa R, Aoki K, et al. Factors prognostic of eligibility for allogeneic HCT among older patients with AML-CR1 and adverse- or intermediate-risk cytogenetics. *Ann Hematol* 2015;94(7):1159-65.
- Berro M, Basquiera AL, Rivas MM, Foncuberta MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. Predicting the risk for non relapse mortality. *Medicina (B Aires)* 2015;75(4):201-6.
- Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, et al. Haploidentical T cell-Replete transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for patients in or above the sixth decade of age compared with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an human leukocyte antigen-matched related or unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1):119-24.
- Keller JW, Andreadis C, Damon LE, Kaplan LD, Martin TG, Wolf JL, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients. *J Geriatr Oncol* 2014;5(3):238-44.