

Indicaciones del trasplante de médula ósea

F. Prósper, J. Rifón, B. Cuesta, J. Hermida,
C. Panizo, M. Hernández, E. Rocha

*Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

(Rev Med Univ Navarra 1994; 38: 212-225).

Introducción

El uso del trasplante de médula ósea para el tratamiento de los trastornos hematológicos se inició a finales de los años 60. Los primeros trasplantes se realizaron en pacientes con cuadros de inmunodeficiencias congénitas, leucemias agudas y anemias aplásicas (1-4). Inicialmente esta técnica fue utilizada como última alternativa en pacientes en los que habían fracasado los tratamientos convencionales. Los resultados iniciales mostraron que un porcentaje de dichos pacientes conseguían remisiones de la enfermedad e incluso curaciones. Desde 1975 un número cada vez mayor de pacientes con distintas patologías han sido sometidos a un trasplante de médula ósea, habiéndose modificado las indicaciones del trasplante tanto en el tipo de enfermedad como en el momento de realizarlo (Tabla I). La mejora de los medios de soporte de los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea así como la mejora en el tratamiento inmunosupresor han permitido disminuir la morbilidad y la mortalidad del procedimiento posibilitando que un número mayor de pacientes se pueda beneficiar de esta técnica.

Tipos de trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) está fundamentado en la posibilidad de sustituir el sistema hematopoyético del paciente por un nuevo sistema hematopoyético. Existen diversas fuentes de precursores hematopoyéticos con los que realizar el TMO. En primer lugar está el trasplante alogénico de médula ósea, es el mo-

Tabla I

ENFERMEDADES SUSCEPTIBLES DE SER TRATADAS CON TMO

ENFERMEDADES NO MALIGNAS:

Anemia Aplásica.
Anemia de Fanconi.
Enfermedad de Blackfan Diamond.
Drepanocitosis.
Talasemia.
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
Neutropenia Congénita.
Síndrome de Chediak Higashi.
Enfermedad Granulomatosa Crónica.
Tromboastenia de Glanzman.
Osteopetrosis.
Enfermedad de Gaucher.
Mucopolisacaridosis.
Mucopolipidosis.
Inmunodeficiencias congénitas.

ENFERMEDADES MALIGNAS:

Leucemia Aguda Linfoblástica.
Leucemia Aguda no Linfoblástica.
Leucemia Mieloide Crónica.
Leucemia Linfoide Crónica.
Síndromes Mieloproliferativos Crónicos:
Mielofibrosis, Policitemia Vera.
Síndromes Mielodisplásticos.
Enfermedad de Hodgkin.
Linfoma no Hodgkin.
Mieloma Múltiple.
Tumores Sólidos.

delo más clásico de TMO en el que existe un donante de la médula y un receptor del injerto. Para que se pueda realizar debe existir histocompatibilidad entre donante y receptor, es decir, una igualdad para los HLA A, B, C, y D. Debido a la dificultad que entraña encontrar dos personas histocompatibles la mayor parte de los trasplantes se realizan entre familiares. Los genes que determinan las moléculas de histocompatibilidad se heredan según las leyes de Mendel de forma que un haplotipo completo proviene de la madre y otro del padre. Por ello la probabilidad de que dos hermanos tengan ambos haplotipos iguales es del 25%. Aproximadamente el 30-35% de los pacientes tendrán un donante familiar HLA compatible. Debido a que muchos pacientes que se podrían beneficiar de un TMO carecen de una médula compatible se han creado los registros de donantes de médula cuya misión es encontrar donantes no familiares pero histocompatibles. La probabilidad de que dos personas no emparentadas sean histocompatibles es 1:100.000 (5).

Un caso particular de TMO es el que se realiza entre gemelos univitelinos, se denomina trasplante singénico de médula ósea y en este caso existe una igualdad total entre donante y receptor, no solo para el complejo mayor de la histocompatibilidad sino para otros locus menores. Gracias a los nuevos medicamentos inmunosupresores existe hoy en día la posibilidad de realizar trasplantes alogénicos entre personas que presentan diferencias para alguno de los locus de histocompatibilidad. La morbilidad y la mortalidad de estos trasplantes es superior debido a la mayor incidencia de complicaciones, principalmente la enfermedad injerto contra el huésped o el rechazo del injerto (5).

En el trasplante autólogo de médula ósea (ATMO), la médula que vamos a injertar la obtenemos del propio paciente al que, una vez obtenida la médula, sometemos a tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia para posteriormente reinfundirla. Es decir, el objetivo principal que perseguimos es poder administrar una dosis supraletal de quimioterapia y posteriormente posibilitar la recuperación de la médula ósea gracias a su propio injerto. En el ATMO desaparecen algunas de las complicaciones del TMO, como es la enfermedad injerto contra el huésped y el rechazo del injerto. Por el contrario no eliminamos la posibilidad de que en la médula que reinfundimos persista un porcentaje de células tumorales, sobre todo en aquellas enfermedades que afectan de forma primordial a la médula ósea como es el caso de las leucemias agudas, las leucemias crónicas o los mielomas. Para tratar de eliminar las cé-

lulas tumorales que puedan existir en el injerto se han utilizado distintas técnicas de purgado de la médula ósea principalmente con anticuerpos monoclonales contra marcadores propios de las células tumorales, con fármacos quimioterápicos como los derivados de la ciclofosfamida (6), o con modificadores de la respuesta biológica como la IL-2 o las células LAK (7, 8).

De forma alternativa a la médula ósea podemos utilizar células progenitoras obtenidas de sangre periférica para la realización del autotrasplante. La existencia de células capaces de repoblar la médula ósea en sangre periférica en modelos animales se conoce desde comienzos de los años 60 (9), y los primeros trasplantes de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) se realizaron a finales de los años 70 (10, 11). Actualmente se ha utilizado esta técnica en el tratamiento de linfomas (12), mielomas (13), leucemias agudas (14), leucemias crónicas y tumores sólidos con resultados muy prometedores. Tiene la ventaja frente al trasplante autólogo de no requerir una anestesia general ni una intervención sino tan solo la realización de una serie de leucoféresis.

Técnica de extracción

La médula ósea se obtiene, bajo anestesia general o raquídea, por punción repetida en ambas crestas ilíacas posteriores del paciente, realizando pequeñas extracciones de 5-10 ml que posteriormente se anticoagulan con heparina. Se requieren entre 600 a 1500 ml de médula ósea para obtener el número suficiente de precursores hematopoyéticos. Esta cantidad de médula representa tan solo el 20% de la médula de un adulto sano por lo cual la extracción de médula no afecta al estado inmunitario del donante.

En el caso del trasplante alogénico la médula ósea es filtrada con el fin de eliminar esquirlas óseas y grasa, pudiendo ser reinfundida inmediatamente después al paciente. Cuando existe una incompatibilidad sanguínea entre donante y receptor, la médula ósea debe ser procesada con el fin de eliminar los hematíes para lo cual se pueden utilizar técnicas de sedimentación o de centrifugación diferencial.

En el ATMO la médula ósea debe ser obtenida cuando el paciente se encuentra en remisión de su enfermedad o sin que exista una invasión medular por el tumor. Una vez extraída es sometida a un proceso de criopreservación utilizando como sustancia criopreservadora dimetilsulfóxido (DMSO), y almacenándola posteriormente en nitrógeno líquido a temperaturas entre -100 °C y -180 °C (15, 16). El paciente recibe el tratamiento quimioterápico adecuado y posteriormente le

será reinfundida la médula ósea previamente descongelada. Cuando se utilizan técnicas de purgado deben realizarse antes de la criopreservación de la médula y su objetivo es eliminar la enfermedad residual que pueda existir en la médula que va a ser reinfundida.

En el caso del trasplante de células progenitoras de sangre periférica (CPSP), se somete al paciente a una serie de leucoféresis cuya duración oscila entre 3 y 5 horas procesándose entre 4 y 15 litros de sangre en cada leucoféresis. Existen diversos separadores celulares capaces de llevar a cabo este proceso así como distintos protocolos de extracción de células progenitoras. Cualquiera de dichos separadores tienen sus ventajas e inconvenientes (11, 12, 17). Las células obtenidas en cada leucoféresis deben ser criopreservadas para su posterior reinfusión. Con el fin de aumentar el número de precursores hematopoyéticos en sangre periférica se utilizan técnicas de movilización, para lo cual el paciente recibe quimioterapia y/o factores de crecimiento hematopoyéticos de forma previa a la realización de las leucoféresis (12).

De forma reciente se han descrito técnicas de mantenimiento de las células progenitoras en medios de cultivo e incluso de su posibilidad de expandir dichas células para su posterior utilización en el trasplante. Aunque existen algunos resultados prometedores es necesario la realización de nuevos estudios con estas técnicas (18, 19).

En general se considera que son necesarias un total de $0,5-1 \times 10^8$ células mononucleadas por kilogramo de peso para realizar un ATMO. Por el contrario las cifras son mucho más variables en el caso del trasplante de CPSP oscilando según los grupos entre 1×10^8 y 10×10^8 por kilogramo de peso. Otros autores en vez de utilizar el número total de células utilizan el número de CFU-GM que serían una medida de la capacidad clonogénica de las células infundidas, sin que exista tampoco un acuerdo sobre el número de CFU-GM necesarias para la realización de un trasplante, oscilando entre 1 a 50×10^4 CFU-GM por kilogramo de peso (20). Una tercera forma de cuantificar el número de precursores hematopoyéticos sería cuantificar con anticuerpos monoclonales el número de células del injerto que presentan el antígeno CD34 en su membrana que equivaldrían a células inmaduras con capacidad clonogénica multipotencial (20).

Tratamiento de acondicionamiento

Excepto en el caso de las inmunodeficiencias severas los programas de acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia previos a la reinfusión de la mé-

dula ósea son un elemento clave en el éxito del trasplante. El objetivo del tratamiento de acondicionamiento es doble: por una parte eliminar cualquier célula maligna que pueda quedar en el receptor, y por otra parte destruir el sistema inmune del receptor previniendo el rechazo de la médula injertada.

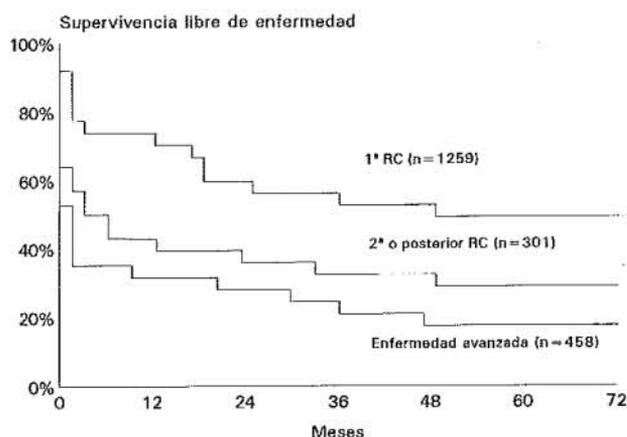
Aunque inicialmente la mayoría de los tratamientos de acondicionamiento consistían en irradiación corporal total y ciclofosfamida a altas dosis, en la actualidad existen diferentes pautas de quimioterapia en función de la enfermedad de base y de los tratamientos previos recibidos por el paciente (21-24).

Indicaciones del trasplante de médula ósea

Leucemia aguda no linfoblástica. A pesar de los nuevos esquemas de tratamiento desarrollados en los últimos años, más del 50% de los pacientes que consiguen una remisión completa de un leucemia aguda mieloblástica recidivan (25). Tan solo se consigue una segunda remisión completa en el 50% de los pacientes en recidiva y la supervivencia media es inferior a los seis meses. Un 5% de los pacientes que presentan una recidiva de su leucemia permanecen libres de enfermedad a los 5 años con tratamientos quimioterápicos convencionales (6).

Inicialmente fue en el grupo de pacientes refractarios al tratamiento o en recidiva donde se comenzaron a realizar los primeros trasplantes alogénicos de médula ósea con resultados prometedores, consiguiéndose supervivencias libres de enfermedad a los tres años de un 20%-30% (26, 27). A la vista de dichos resultados se realizaron diversos estudios en pacientes menores de 45 años en primera remisión completa, obteniendo supervivencias libres de enfermedad a largo plazo del 45-50% (28, 29). Sin embargo la mortalidad peritrasplante oscila entre el 20-30%, muy superior a la que presentan los tratamientos con quimioterapia convencional. Es por todo ello que el principal problema que se plantea a la hora de realizar un trasplante en un paciente con una LMA es la elección del momento oportuno para realizarlo. Varios estudios han tratado de resolver esta cuestión. Un análisis retrospectivo realizado con pacientes tratados según protocolos de la "Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer" (EORTC) y pacientes del "Grupo Cooperativo Europeo de Trasplantes de Médula Ósea" (EBMT) demostró un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que fueron tratados con TMO frente a aquellos que recibieron quimioterapia exclusivamente (30) (Figura 1).

Figura 1



Resultado del TMO en pacientes con LMA según el estadio de la enfermedad de acuerdo con el IBMTR. La supervivencia actuarial a los 5 años libre de enfermedad cuando el TMO se realizó en 1.ª remisión completa, 2.ª a 4.ª remisión o enfermedad avanzada fue del 50%, 27% y 18% respectivamente.

Las series más amplias estudiadas corresponden a los trabajos publicados por el grupo de Appelbaum en Seattle y por el ECOG (31-33). En ambos estudios la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en el grupo en el que se realizó trasplante, sin embargo las diferencias fueron menores en cuanto a la supervivencia global debido a la mayor mortalidad en los pacientes sometidos a TMO.

Otros estudios, sin embargo, no han sido capaces de demostrar mejores resultados en aquellos pacientes sometidos a TMO, debido probablemente a la utilización de pautas de quimioterapia más agresivas (33-35).

Debido a la existencia de resultados controvertidos una alternativa sería limitar el TMO en primera remisión completa a aquellos pacientes que presenten factores de mal pronóstico y retrasarlo en el resto de los casos para realizarlo en primera recidiva o en segunda remisión completa (Tabla II).

Un comentario aparte merece el trasplante autólogo en pacientes con leucemia mieloblástica aguda. En aquellos pacientes en los que no existe un donante de médula debe considerarse la realización de un ATMO. Diversos estudios han demostrado que el ATMO en primera remisión completa ofrece una supervivencia a largo plazo ligeramente superior a la quimioterapia mientras que los resultados son tan solo ligeramente inferiores al TMO. Por otra parte la morbilidad y mortalidad son menores que en el TMO (36, 37). Parece por lo tanto aconsejable el ATMO en primera remisión completa en aquellos pacientes menores de 60 años con buen estado general y que carezcan de indicación o posibilidad de realizar un TMO. Una posibilidad alternativa al ATMO sería la utilización de células progenitoras de sangre periférica. En la actualidad se han publicado los resultados de más de 100 pacientes con LMA en primera remisión completa tratados con CPSP (38) con supervivencias libres de enfermedad y riesgo actuarial similares a los obtenidos con ATMO. Diversos estudios han demostrado la eficacia de los tratamientos in vitro de la médula ósea como forma de eliminar las células malignas que puedan quedar en el injerto, sin embargo es necesario la realización de estudios prospectivos y randomizados que demuestren el beneficio del tratamiento in vitro del injerto de cara a la realización del trasplante (6, 39).

Leucemia aguda linfoblástica. Durante los últimos años han mejorado significativamente los resultados

Tabla II

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE MEDULA OSEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA SEGÚN FACTORES DE RIESGO

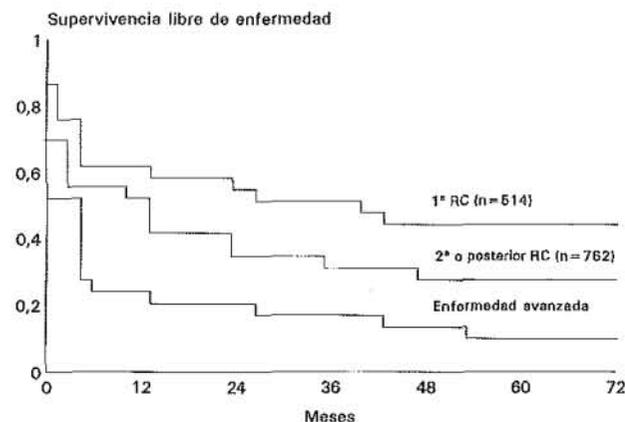
FACTOR DE RIESGO	TIPO DE DONANTE	MOMENTO ADECUADO PARA EL TRASPLANTE
Edad < 25 años.	Familiar o no emparentado	Recidiva precoz o segunda remisión completa.
Edad > 25 años y: - t (8; 21), t (15; 17), inv (16), cariotipo normal. - 12 p, trisomía 8, del (5q-), -7. - Otras alteraciones citogenéticas.	Familiar o no emparentado. Familiar o no emparentado. Familiar.	Recidiva precoz o segunda remisión completa. Primera remisión completa. Primera remisión completa.
- Otras alteraciones citogenéticas sin donante emparentado.	No emparentado.	Primera remisión o segunda remisión completa.

obtenidos en pacientes adultos con LAL utilizando quimioterapia convencional. En la actualidad se consiguen remisiones completas en más del 70% de los pacientes, con supervivencias libres de enfermedad a los 5 años del 35-40% (40). Sin embargo los resultados son mucho peores en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico tales como fenotipo inmunológico (fenotipo "null"), edad (mayor de 35 años), leucocitosis (mayor de 30000/ μ), tiempo en conseguir respuesta al tratamiento (más de 4 semanas), alteraciones citogenéticas (t (9; 22), t (4; 11), t (8; 14)) o enfermedad extramedular (41, 6). En aquellos pacientes que sufren una recidiva de su enfermedad las posibilidades de conseguir una remisión completa con quimioterapia oscilan entre el 10-60% con supervivencias a largo plazo por debajo del 20% (42).

Los mejores resultados con el TMO en LLA se han conseguido en pacientes en primera remisión completa (43-45), con supervivencias libres de enfermedad de hasta el 70%, frente a un 20-30% en segunda remisión y un 10% en tercera o posterior remisión (Figura 2). Se han realizado diversos estudios comparando los resultados obtenidos con quimioterapia de intensificación sin trasplante o con TMO en pacientes en primera remisión completa (46). Los factores pronósticos predictivos de recidiva fueron los mismos en ambos grupos, sin embargo las causas del fracaso del tratamiento fueron distintas. Mientras que el 59% de los pacientes no trasplantados recidivaron de su enfermedad, tan solo sufrieron una recidiva el 32% de los pacientes trasplantados. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 39% en los pacientes trasplantados frente al 4% de los no trasplantados. En definitiva después de clasificar los pacientes según factores pronósticos, la supervivencia libre de enfermedad fue del 39% en el grupo tratado con quimioterapia frente a un 44% en los pacientes trasplantados no existiendo diferencias en cuanto a supervivencia. Otros estudios parecen confirmar estos resultados (47), sin embargo existe un grupo de pacientes en los que la quimioterapia se ha mostrado inefectiva consiguiéndose escasas respuestas a largo plazo (pacientes con alteraciones citogenéticas tales como t (9;22) u otras traslocaciones, así como en pacientes en los que no se puede conseguir la remisión completa), en este grupo el TMO ofrecería una posible alternativa (47).

La mayoría de los estudios con ATMO en pacientes con LLA han ofrecido resultados preliminares, incluyendo pacientes tanto niños como adultos y en general con factores de mal pronóstico. El principal incon-

Figura 2



Resultado del TMO en pacientes con LLA según el estadio de la enfermedad de acuerdo con el IBMT. La supervivencia actuarial a los 5 años libre de enfermedad cuando el TMO se realizó en 1.ª remisión completa, 2.ª a 8.ª remisión o enfermedad avanzada fue del 44%, 30% y 14% respectivamente.

veniente del trasplante autólogo es la posibilidad de reinfundir células leucémicas al paciente, para obviar este riesgo la mayoría de los trabajos publicados han utilizado distintas técnicas de purgado de la médula ósea. El grupo cooperativo italiano realizó un estudio en pacientes adultos con LLA de alto riesgo consiguiendo una supervivencia a largo plazo libre de enfermedad del 41% en aquellos pacientes que recibieron médulas purgadas frente a un 37% de los que recibieron una médula sin purgar (48). El grupo de Minnesota encontró resultados similares (49). En general el ATMO, tanto en médula purgada como sin purgar, en pacientes con LLA en primera remisión no ofrece hoy en día ventajas sobre la quimioterapia (6). Un estudio retrospectivo realizado recientemente por el EBMT en pacientes con LLA en primera o posterior recidiva mostró una supervivencia libre de enfermedad del 32% con una incidencia de recidiva del 62% (50).

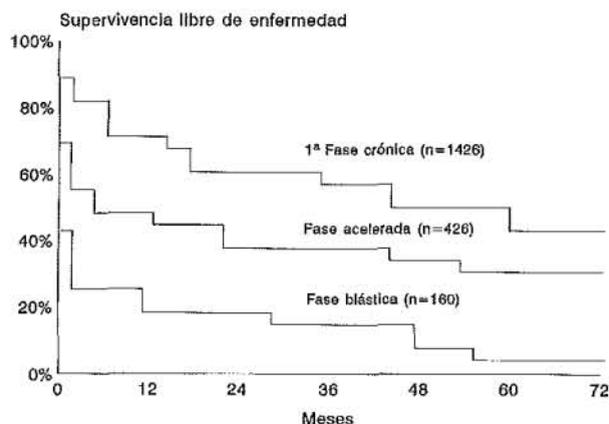
En la actualidad existen muy pocas series de trasplantes realizados con CPSP en pacientes con LLA siendo en su mayoría estudios de pocos pacientes (51, 52); aunque en teoría el riesgo de trasplantar células neoplásicas sería inferior en el trasplante de CPSP, no parece que el riesgo de recidiva sea inferior en estos pacientes.

En conclusión aquellos pacientes que presentan una LLA con factores de mal pronóstico deberían ser consi-

derados candidatos al TMO en primera remisión retrasando esta alternativa en aquellos que no presentaran dichos factores. Así mismo ni el ATMO ni el trasplante de CPSP parecen ofrecer ventajas sobre la quimioterapia intensiva. El tratamiento in vitro de la médula ósea con las técnicas actuales no parece mejorar de forma significativa los resultados frente a la médula sin tratar. En cualquier caso son necesarios estudios prospectivos randomizados para tratar de delimitar el papel de cada una de las modalidades de trasplante en el tratamiento de la LLA.

Leucemia mieloide crónica. La leucemia mieloide crónica es una alteración de la célula stem pluripotencial caracterizada por la presencia de un marcador citogenético como es la t(9; 22) que está presente en la serie eritroide, megacariocítica y granulocítica. Con escasas excepciones el tratamiento convencional con quimioterapia tan solo consigue controlar la evolución de la enfermedad, retrasando la aparición de la fase blástica y consiguiendo una supervivencia media entre 4-5 años. Únicamente se han logrado algunas remisiones completas de la enfermedad con el interferon- α y sobre todo con el TMO (53). Los primeros casos publicados de TMO en pacientes con LMC fueron realizados por el grupo de Seattle. Inicialmente publicaron los resultados de los trasplantes realizados utilizando gemelos univitelinos como donantes (trasplantes singénicos) y posteriormente los resultados con trasplantes alogénicos consiguiendo supervivencias libres de enfermedad en casi el 60% de los pacientes (54, 55). Como consecuencia de estos alentadores resultados, distintos grupos comenzaron a realizar TMO en pacientes con LMC en fase crónica de la enfermedad, así como en fase acelerada y en crisis blástica para tratar de determinar cual era el momento mas adecuado en el curso de la enfermedad para la realización del trasplante. Los distintos trabajos mostraron que la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo era de 49-72% cuando el TMO se realizaba en la fase crónica de la enfermedad, existiendo un riesgo de recidiva de un 5-10% (56, 57). Por el contrario los resultados empeoraban de forma muy significativa cuando el trasplante se realizaba durante la fase acelerada o en crisis blástica, con supervivencias a largo plazo entre un 15-20% y recidivas en mas del 50% de los pacientes (Figura 3). Debido al curso crónico de la LMC es posible encontrar donantes no emparentados en los registros de donantes de médula lo que facilita la realización del TMO en aquellos pacientes que carecen de donante familiar. Aunque las complicaciones aumentan en los trasplantes de donan-

Figura 3



Resultado del TMO en pacientes con LMC según el estadio de la enfermedad de acuerdo con el IBMTR. La supervivencia actuarial a los 5 años libre de enfermedad cuando el trasplante se realizó en 1.ª fase crónica, fase acelerada o fase blástica fue del 45%, 30% y 6% respectivamente.

te no emparentado, diversos trabajos han mostrado que se pueden obtener supervivencias libres de enfermedad hasta en el 55% de los pacientes trasplantados en fase crónica y de un 22% cuando el TMO se realiza en la fase aguda, resultados similares a los obtenidos con TMO entre familiares (58). Recientemente se han publicado diversos trabajos de autotrasplantes en LMC, realizados principalmente con células obtenidas de sangre periférica durante la fase crónica de la enfermedad (59, 60) que son posteriormente reinfundidas tras la administración del tratamiento de acondicionamiento; esta técnica se ha utilizado en pacientes en fase blástica de la enfermedad consiguiendo que se restablezca la fase crónica (60). Más recientemente el grupo de Goldman ha publicado los resultados en una serie de 14 pacientes en fase crónica de la enfermedad que fueron trasplantados con células progenitoras de sangre periférica, consiguiendo en al menos tres pacientes la restauración de la hematopoyesis normal sin la presencia del cromosoma Ph con seguimientos de hasta 8 años (60).

A la vista de estos resultados el tratamiento de elección en pacientes jóvenes (menores de 45 años) con una LMC es el trasplante alogénico de donante familiar o no emparentado durante el primer año de la fase crónica de la enfermedad, ya que diversos estudios han demostrado que la realización del trasplante dentro del primer año después del diagnóstico mejora la

supervivencia postrasplante (61), dejando el autotrasplante para aquellos pacientes en los que por unos u otros motivos no este indicado el TMO. En cualquier caso es necesario que se realicen nuevos estudios para valorar las ventajas del ATMO frente a la terapéutica convencional con Hidroxiurea o interferón- α .

Leucemia linfóide crónica. La leucemia linfóide crónica (LLC) es la forma más frecuente de leucemia, que afecta principalmente a personas por encima de los 60 años caracterizada por su curso crónico. En la actualidad no existe un tratamiento curativo aunque la supervivencia en estos pacientes llega a ser superior a los 7 años. Se han realizado un pequeño número de trasplantes alogénicos en pacientes jóvenes con LLC en un intento de obtener curaciones de la enfermedad. Recientemente se ha publicado una revisión sobre los resultados del TMO en LLC (62). Un total de 26 pacientes de edades comprendidas entre los 21 y los 49 años fueron sometidos a TMO (24 alogénicos y 2 singénicos). Dieciocho de ellos estaban en fase avanzada de la enfermedad y habían recibido múltiples tratamientos. En 22 casos se pudo evaluar el resultado del trasplante obteniéndose remisión completa de la enfermedad en 19, 11 de los cuales permanecen vivos y libres de enfermedad entre 5 y 48 meses después del trasplante. Estos resultados justifican nuevos estudios de TMO en LLC.

Mieloma Múltiple. La supervivencia media de los pacientes con mieloma múltiple (MM) es de 3-4 años con los tratamientos convencionales. Recientemente se han desarrollado nuevos esquemas de quimioterapia así como terapéuticas biológicas como el interferón, que parecen mejorar la supervivencia (63, 64, 65). Debido a la elevada edad media de estos pacientes, el TMO solo esta indicado en un pequeño porcentaje de los mismos, a pesar de ello, un número cada vez mayor de pacientes es sometido a este procedimiento. Desde el punto de vista teórico el TMO sería la única alternativa curativa. El EBMT publicó recientemente los resultados obtenidos con TMO en 90 pacientes con MM (66). La muestra incluyó pacientes en todos los estadios de la enfermedad así como enfermos resistentes a la quimioterapia. El tratamiento de acondicionamiento incluyó en la mayoría de casos ciclofosfamida, melfalán, busulfán e ICT (irradiación corporal total) en distintas combinaciones. Se obtuvo la remisión completa de la enfermedad en el 43% de los pacientes, la supervivencia a los 76 meses fue del 40% con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 48 meses. El número de tratamientos previos y el estadio de la en-

fermedad mostró una significación pronóstica de cara a la remisión completa y a la supervivencia. Los estudios realizados por otros grupos confirman estos resultados (63). En cualquier caso es demasiado pronto para determinar si efectivamente el TMO ofrece una alternativa curativa para el MM.

La realización de un ATMO (67, 68) en pacientes con MM se encuentra con el inconveniente de que las células malignas se encuentran en la médula ósea y por lo tanto al reinfundirla estamos trasplantando al paciente un porcentaje de células tumorales. Las tres principales series publicadas de ATMO en MM han conseguido remisiones completas en un 25-50% de los pacientes y supervivencias a los 4 años entre el 60-80%. Sin embargo las supervivencias libres de enfermedad fueron tan solo de 6 a 26 meses. Un pequeño número de pacientes han sido trasplantados con médulas autólogas previamente tratadas "in vitro" con anticuerpos monoclonales o quimioterápicos, sin embargo no se han podido demostrar ventajas en la supervivencia de estos pacientes. Recientemente se han empezado a utilizar precursores obtenidos de sangre periférica para la realización de los trasplantes en pacientes con MM. Si bien es cierto que se ha podido demostrar la presencia de células malignas en sangre periférica de pacientes con MM, la carga tumoral es menor, además la movilización de células progenitoras con quimioterapia y/o factores de crecimiento favorece la aparición de precursores normales en la circulación en detrimento de las células neoplásicas (13, 69, 70). En la actualidad se han publicado más de 200 trasplantes de CPSP en pacientes con MM obteniéndose supervivencias libres de enfermedad a largo plazo del 50% y supervivencias a los 4 años del 73% (71). Parece que la disminución de las células tumorales en el trasplante de CPSP podría justificar los mejores resultados obtenidos con este tipo de trasplante.

Enfermedad de Hodgkin. El 60% de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Hodgkin (EH) obtienen la curación de la enfermedad con los regímenes de quimioterapia convencionales. Existe sin embargo un 40-50% que o bien no consiguen la remisión completa de la enfermedad o bien recidivan posteriormente. En este grupo de pacientes los tratamientos de rescate no han demostrado una gran eficacia y tan solo en un pequeño porcentaje se consiguen remisión completa y supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El TMO y principalmente el ATMO, ofrecen una alternativa curativa en estos casos. El número de ATMO realizados en pacientes con EH ha aumentado

de manera muy significativa en los últimos años; y, aunque es difícil comparar las distintas series publicadas debido a la heterogeneidad de los pacientes, se pueden establecer una serie de conclusiones (73-75). El porcentaje de respuestas es muy alto obteniéndose remisión completa en el 50% de los pacientes y supervivencias libre de enfermedad a largo plazo del 20-30%, con una mortalidad peritrasplante del 10-15%. Hay que tener en cuenta que los pacientes sometidos a ATMO son pacientes con muy mal pronóstico, en recidiva o con enfermedad resistente, y frecuentemente politratados con distintos esquemas agresivos de quimioterapia. A pesar de estos resultados no se han realizado estudios prospectivos comparando los resultados en EH utilizando tratamientos de rescate o ATMO. Se han valorado distintos factores pronósticos, obteniéndose supervivencia más prolongada en aquellos pacientes trasplantados con enfermedad sensible, mejor estado general o menor número de ciclos de quimioterapia previos (72, 73) (Figura 4).

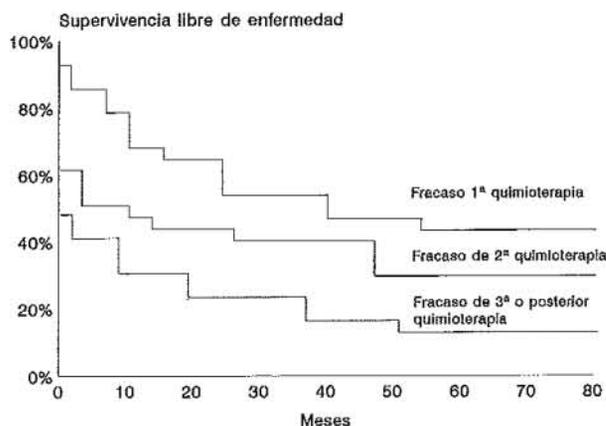
En aquellos pacientes en los que no se puede obtener una médula ósea apropiada, como los pacientes con infiltración tumoral o con irradiación previa de las zonas de punción, el trasplante de CPSP es una alternativa real. Se han publicado diversas series de trasplante de CPSP en particular la serie publicada por el grupo de Nebraska que incluye a 72 pacientes con EH en recidiva o resistente al tratamiento (74). El trasplan-

te se realizó con CPSP obtenidas sin movilización previa; en el 49% de los pacientes se obtuvo una remisión completa de la enfermedad mientras que en el 35% se consiguió una remisión parcial, la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo fue del 33%. Aquellos pacientes en los que existía afectación ósea metastásica tuvieron un peor pronóstico. Estos resultados son superponibles a los obtenidos con ATMO. Actualmente la obtención de precursores hematopoyéticos de sangre periférica se consigue con técnicas de movilización con quimioterapia y/o factores de crecimiento hematopoyético lo cual disminuye el número de leucoféresis necesarias al aumentar el porcentaje de células progenitoras en sangre periférica.

En conclusión el ATMO o el trasplante de CPSP estaría indicado en los pacientes con EH con recidiva sensible de la enfermedad o como consolidación en primera remisión completa en pacientes con factores de mal pronóstico. También estaría indicado en aquellos pacientes con enfermedad resistente aunque en dichos casos los resultados empeoran significativamente.

Linfomas no Hodgkin. Los Linfomas no Hodgkin (LNH) fueron una de las primeras enfermedades en las que se demostró que el tratamiento intensivo con quimioterapia tenía un potencial curativo. A pesar del tratamiento con quimioterapias de primera, segunda o tercera generación un 50% de los pacientes o bien no consiguen una remisión completa o recidivan de su enfermedad (75, 76, 77). Con tratamientos de rescate sólo se consiguen respuestas en un 10-30% y supervivencias a largo plazo de menos del 10% (78, 79). La mayoría de los estudios con ATMO han sido realizados en pacientes con LNH de alto/intermedio grado de malignidad en recidiva o resistencia de la enfermedad. Philip y cols (80) publicaron un estudio multicéntrico realizado con 100 pacientes con LNH agresivos en recidiva que fueron sometidos a ATMO. El factor pronóstico más importante en este estudio fue la sensibilidad a la quimioterapia de forma previa al trasplante ya que los pacientes con enfermedad sensible consiguieron una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 36% mientras que en el grupo de pacientes resistentes a la quimioterapia fue tan solo del 14%. Recientemente se ha empezado a utilizar el ATMO como tratamiento de consolidación, tras obtener la remisión completa o con remisión parcial, en pacientes con LNH agresivos con factores de mal pronóstico (81). En el estudio realizado por Philip y col se trataron un total de 17 pacientes con estas características obteniéndose un 75% de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años.

Figura 4



Resultado del ATMO en pacientes con Enfermedad de Hodgkin en relación con el tratamiento previo recibido. La supervivencia a los 4 años libre de enfermedad fue del 44%, 33% y 14% según hubiera fracasado un esquema de quimioterapia, dos esquemas o tres o más respectivamente.

Debido al curso indolente de los LNH de bajo grado de malignidad y a la frecuencia con que invaden la médula ósea se han realizado un número mucho menor de ATMO en este grupo. Hay que considerar, sin embargo, que estos pacientes mueren de su enfermedad a pesar de tener una supervivencia media de 7-9 años (79). En la mayoría de los estudios realizados con ATMO la supervivencia libre de enfermedad oscila entre el 35-50% de los pacientes (82, 83), resultados claramente superiores si se comparan con grupos históricos tratados con quimioterapia. En algunos trabajos se han utilizado técnicas de tratamiento "in vitro" de la médula ósea sin que se haya podido demostrar un aumento de la supervivencia (84). A pesar de estos resultados hacen falta períodos de seguimiento mucho más largos para demostrar si efectivamente esta técnica puede ser curativa en un grupo de pacientes.

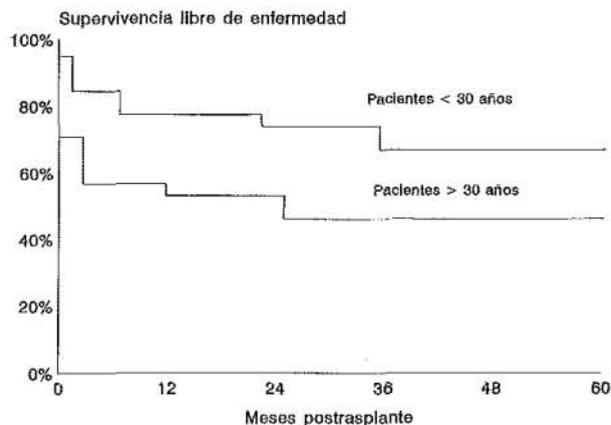
La utilización de progenitores de sangre periférica en vez de médula ósea también ha sido valorada en pacientes con LNH. Los resultados obtenidos con trasplante de CPSP en pacientes con LNH de alto/intermedio grado de malignidad son superponibles a los obtenidos con el ATMO en cuanto a remisiones completas y supervivencia libre de enfermedad (79). En el caso de los LNH de bajo grado podrían tener la ventaja adicional de posibilitar el trasplante en aquellos pacientes en los que exista una invasión de la médula ósea por el tumor. En cualquier caso es muy pronto para determinar si los resultados obtenidos con las CPSP son mejores que los obtenidos con ATMO.

De acuerdo con los datos actuales el ATMO, bien con médula o sangre periférica, estaría indicado en aquellos pacientes con un LNH de alto/intermedio grado de malignidad en recaída, mientras que hoy en día no se ha demostrado su indicación en pacientes en primera remisión, pudiendo estar tan solo indicado en aquellos pacientes con signos de mal pronóstico. Quedaría pendiente determinar el papel del ATMO en los LNH de bajo grado de malignidad.

Anemia Aplásica. Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la incapacidad de la médula ósea para producir leucocitos, plaquetas o eritrocitos debido a una alteración a nivel de la célula stem pluri-potencial. El pronóstico de la anemia aplásica (AA) ha cambiado sustancialmente gracias a los tratamientos inmunosupresores y al trasplante de médula ósea. Antes de la aparición de estos tratamientos tan solo un 10% de los pacientes se recuperaban de su enfermedad y la mortalidad a los 5 años era del 70% (85, 86). Conceptualmente la AA es una de las indicaciones más claras

de TMO, ya que lo que existe es un fallo global de la médula ósea que es reemplazada por otra nueva médula sana. Es por ello que los primeros trasplantes de médula ósea fueron realizados en pacientes con AA por el grupo de Thomas en Seattle (15). Los resultados obtenidos con esta técnica han ido mejorando a medida que se han ido perfeccionando la prevención de la enfermedad injerto contra el huésped (EICH) y del rechazo del injerto. Los resultados publicados por el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Osea (IBMTR) recogen la experiencia de más de 230 centros de todo el mundo (87). La supervivencia a los 5 años, sobre un total de 733 pacientes sometidos a TMO de donante familiar HLA compatible, fue del 64%. Entre los factores pronósticos destacaron la edad del receptor, la existencia de transfusiones previas o la EICH. La supervivencia a los 5 años fue del 68% para los pacientes menores de 30 años frente al 43% en los mayores de 30 años (Figura 5). En la actualidad la supervivencia a largo plazo en pacientes con AA grave tratados con TMO es aproximadamente del 60% en el caso de TMO alogénicos HLA idénticos, sin embargo si existe alguna incompatibilidad el pronóstico empeora con supervivencias alrededor del 20-30% (88). Por el contrario la supervivencia en aquellos pacientes que reciben un trasplante singénico o que no han sido previamente transfundidos aumenta hasta el 80% a largo plazo (89). Se han realizado diversos estudios comparando los resultados obtenidos con inmunosupresores

Figura 5



Resultado del TMO en pacientes con AA según la edad del receptor de acuerdo con el IBMTR. La supervivencia fue del 68% para los pacientes menores de 30 años y del 43% para los mayores de 30 años.

o con TMO en AA, en la mayoría de los cuales la supervivencia fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con TMO y solamente en aquellos pacientes de más de 45 años, politrasfundidos o con incompatibilidad HLA los resultados no fueron superiores con TMO (90, 91).

Podemos concluir que de acuerdo con los resultados actuales el tratamiento de la AA en pacientes menores de 30 años con donante HLA compatible será el TMO, en caso de pacientes mayores de 50 años el tratamiento consistirá en tratamiento inmunosupresor. Por otra parte en el manejo inicial de todo paciente susceptible de TMO debería evitarse al máximo las transfusiones para disminuir el riesgo de rechazo del injerto.

Síndromes mielodisplásicos. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de enfermedades de naturaleza clonal caracterizada por la eritropoyesis ineficaz y las citopenias periféricas. Aunque la historia natural de los SMD varía, el tratamiento actual no es curativo y la supervivencia media es de 15 meses (92). El TMO es el único tratamiento potencialmente curativo de los SMD en la actualidad. Recientemente el grupo de Seattle ha publicado la serie más amplia de TMO en pacientes con SMD (93). Un total de 93 pacientes con distintos SMD, incluyendo 11 AA y 4 mielofibrosis, recibieron un trasplante alogénico de médula ósea, la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue del 41% mientras que 28% de los pacientes sufrieron una recidiva de su enfermedad. De acuerdo con los resultados de dicho estudio los pacientes menores de 40

años tuvieron un mejor pronóstico debido fundamentalmente a una menor mortalidad relacionada con el trasplante; asimismo, la supervivencia fue superior en el grupo de pacientes con histología más favorable (AR, ARS) de tal forma que todos los pacientes que recidivaron tenían por encima del 5% de blastos en médula ósea previamente al TMO. En este caso, la mayor mortalidad se debió al aumento en el porcentaje de recidivas de la enfermedad. Otros estudios han mostrado resultados superponibles a los del grupo de Seattle (94, 95). De forma reciente se han publicado los resultados obtenidos con TMO de donante no familiar en pacientes con SMD, (5) dicho trabajo mostró que la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en un grupo de 32 pacientes fue tan solo de un 18%, las razones de esta pobre supervivencia no parecen estar relacionadas ni con una edad avanzada ni con una morfología de peor pronóstico.

A la vista de los resultados actuales el TMO debe ser considerado en aquellos pacientes con un SMD que sean menores de 40 años y tengan un donante HLA compatible, antes de que se desarrollen complicaciones o la enfermedad progrese. Sin embargo en pacientes mayores de 40 años debe realizarse una evaluación más cuidadosa reservando el TMO para los pacientes que desarrollen citopenias con riesgo vital o un exceso de blastos, situaciones en la que la supervivencia apenas supera los 5 meses. No existen en la actualidad criterios claros en cuanto al TMO a partir de donantes no familiares siendo necesario en la actualidad realizar nuevos estudios para determinar su papel.

BIBLIOGRAFIA

1. Bortin M.M. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 1971; 9: 571-587.

2. Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-1369.

3. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A., Flournoy N. et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511-533.

4. Storb R., Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Johnson F.L., Fefer A. et al. Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. *Blood* 1974; 43: 157-180.

5. Kernan N.A., Bartsch G., Ash R.C., Beatty P.G., Champlin R., Filipovich A. et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993; 328: 593-602.

6. Ball E.D., Rybka W.B. Autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 201-231.

7. Charak B.S., Malloy B., Agah R., Mazumder A. A novel approach to purging of leukemia by activation of bone marrow with interleukin-2. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 193-198.

8. Gambacorti-Passerini C., Rivoltini L., Fizzotti, Rodolfo M., Sensi M.L., Castelli C. et al. Selective purging by human interleukin-2 activated lymphocytes of bone marrows contaminated with a lymphoma line or autologous leukaemic cells. *Br J Haematol* 1991; 78: 197-205.

9. Goodman J.W., Hodgson G.S. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood* 1962; 19: 702-707.

10. Appelbaum F.R. Hematopoietic reconstitution following autologous bone marrow transplantation and peripheral blood mononuclear cell infusions. *Exp Hematol* 1979 (Suppl 5) 7: 7-11.
11. Kessinger A., Armitage J.O., Landmark J.D., Weisenburger D.D. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Haematol* 1986; 14: 192-196.
12. Kessinger A., Armitage J.O., Smith D.M., Landmark J.D., Bierman P.J., Weisenburger D.D. et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 1989; 74: 1260-1265.
13. Femand J.P., Levy Y., Gerota J., Benbunan M., Cosset J.M., Castaigne S. et al. Treatment of aggressive multiple myeloma by high dose chemotherapy and total body irradiation followed by blood stem cells autologous graft. *Blood* 1989; 73: 20-23.
14. Reiffers J., Bernard P., David B. Successful autologous transplantation with peripheral blood hematopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Exp Hematol* 1986; 14: 312-315.
15. Thomas E.D., Storb R. Technique for human marrow grafting. *Blood* 1970; 36: 507-515.
16. Schaefer U.W. Preservation of bone marrow for transplantation. In *Bone Marrow Transplantation*, eds DW van Bekkum, B Loewenberg. New York: Marcel Dekker, 1985.
17. Korbling M., Flidner T.M., Ruber E., Pflieger H. Description of a closed plastic bag system for the collection and cryopreservation of leukapheresis-derived blood mononuclear leukocytes and CFUc from human donors. *Transfusion* 1980; 20: 293-300.
18. Barnett M.J., Eaves C.J., Philliphs G.L., Kalousek D.K., Klingemann H.G., Lansdorp P.M. et al. Successful autografting in chronic myeloid leukemia after maintenance of marrow in culture. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 345-351.
19. Chang J., Coutinho L., Morgens-tern G., Scarffe J.H., Deakin D., Harrison C. et al. Reconstitution of hematopoietic system with autologous marrow taken during relapsed of acute myeloblastic leukemia and grown in long term culture. *Lancet* 1986; 1: 294-295.
20. Siena S., Bregni M., Brando B., Belli N., Ravagnani F., Gandola L. et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. *Blood* 1991; 77: 400-409.
21. Santos G.W., Tutschka P.J., Brookmeyer R., Saral R., Beschoner W.E., Bias W.B. et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulphan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309: 1347-1353.
22. Messner H.A., Curtis J.E., Minden M.M. The combined use of cytosine arabinoside, cyclophosphamide and total body irradiation as preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with AML and CML. *Sem Oncol* 1985; 12 (suppl 3): 187- 189.
23. Blume K.G. Marrow transplantation for ALL: New preparatory regimens. In *Bone Marrow Transplantation, Current Controversies*, eds RP Gale, RE Chaplin. New York: Alan R Liss, 1989.
24. Blume K.G., Forman S.J., O'Donnell M.R., Doroshow J.H., Krance R.A., Nademane A.P. et al. Total body irradiation and high-dose etoposide. A new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematology malignancies. *Blood* 1987; 69: 1015-1020.
25. Champlin R., Gale R. Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. *Blood* 1987; 69: 1551-1562.
26. Appelbaum F.R., Clift R.A., Buckner C.D., Stewart P., Storb R., Sullivan K.M., Thomas E.D. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983; 61: 949-953.
27. Clift R.A., Buckner C.D., Thomas E.D., Kopecky K.J., Appelbaum F.R., Tallman M. et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 243-258
28. Forman S.J., Krance R.A., O'Donnell M.R., Nademane A.P., Snyder D.S., Fahey J.L. et al. Bone marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia during first complete remission. An analysis of prognostic factors. *Transplantation* 1987; 43: 650-653.
29. McGlave P.B., Haake R.J., Bostrom B.C., Brunning R., Hurd D.D., Kim T.H. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1988; 72: 1512-1517
30. Hermans J., Suci S., Stijnen T.H., Aegerter P., Gorin N.C., Gratwohl A. et al. Treatment of acute myelogenous leukemia. An EBMT-EORTC retrospective analysis of chemotherapy versus allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 545-550.
31. Appelbaum F.R., Dahlberg S., Thomas E.D., Buckner C.D., Cheever M.A., Clift R.A. et al. Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute nonlymphoblastic leukemia. A prospective comparison. *Ann Intern Med* 1984; 101: 581-588.
32. Appelbaum F.R., Fisher L.D., Thomas E.D. Chemotherapy versus marrow transplantation for adults with acute nonlymphocytic leukemia: A five year follow-up. *Blood* 1988; 72: 179-184.

33. Cassileth P.A., Lynch E., Hines J.D., Oken M.M., Mazza J.J., Bennett J.M. et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 1924-1930.
34. Zander A.R., Keating M., Dicke K., Dixon D., Pierce S., Jagannath S. et al. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for adults with acute leukemia of poor prognosis in first complete remission. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1548-1557.
35. Willemze R., Fibbe W.E., Kluin-Nelemans J.C., Falkenburg J.H., Richel D.J., Peters W.G. et al. Bone marrow transplantation or chemotherapy as post-remission treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1991; 62: 59-63.
36. Stewart P., Buckner C., Bensinger W., Appelbaum F., Fefer A., Clift R. et al. Autologous marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Exp Hematol* 1985; 13: 267-272.
37. Reiffers J., Gaspard M., Maraninchi M., Michallet M., Marit G., Stoppa A.M. et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. A prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989; 72: 57-63.
38. Körbling M., Fliedner T.M., Holle R., Magrin S., Baumann M., Holderman E., Eberhardt K. Autologous blood stem cell (ABSCT) versus purged bone marrow transplantation (pABMT) in standard risk AML: influence of source and cell composition of the autograft on hematopoietic reconstitution and disease-free survival. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 343-349.
39. Freedman A.S., Nadler L.M. Developments in purging in autotransplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 687-715.
40. Hoelzer D.F. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 139-160.
41. Hoelzer D., Thiel E., Löffler H., Buchner T., Ganser A., Heil G. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-131.
42. Christiansen N.P. Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of adult acute leukemias. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 177-200.
43. Blaise D., Gaspard M.H., Stoppa A.M., Michel G., Gastaut J.A., Lepeu G. et al. Allogeneic or autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 7-12.
44. Blume K.G., Forman S.J., Snyder D.S., Nademanee A.P., O'Donnell M.R., Fahey J.L. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Transplantation* 1987; 43: 389-392.
45. Herzig R.H., Bortin M.M., Barret A.J., Blume K.G., Gluckman E., Horowitz M.M. et al. Bone marrow transplantation in high risk acute lymphoblastic leukemia in first and second remission. *Lancet* 1987; 1: 786-789.
46. Horowitz M.M., Messerer D., Hoelzer D., Gale R.P., Neiss A., Atkinson K. et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Inter Med* 1991; 115: 13-18.
47. Barrett A.J., Horowitz M.M., Ash R.C., Atkinson K., Gale R.P., Goldman J.M. et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992; 79: 3067-3070.
48. Rizzoli V., Mangoni L., Carella A., Colesselli P., Angrilli F. Purging procedures for acute leukemias in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4 (suppl 4): 77-80.
49. Woods W., Ramsay N., Weisdorf D., Haake R., Vallera D.A., Kim T.H. et al. Bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia utilizing total body irradiation followed by high doses of cytosine arabinoside: Lack of superiority over cyclophosphamide-containing regimens. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 9-16.
50. Gorin N. Autologous bone marrow transplantation in hematological malignancies. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (suppl 1): S5-14.
51. Takaue Y., Hoshi Y., Watanabe A., Watanabe T., Kawano Y., Uchiyama H. et al. Collection and autografts of peripheral blood stem cells in children with acute leukemias and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Int J Cell Cloning* 1992; 10 (suppl 1): 152-154.
52. Leverger G., Schaison G., Reiffers J., Benbunam M., Gerota J., Andolenko P., et al. Autologous transplantation with cryopreserved peripheral blood stem cells (PBSC) in 16 leukemic children. *Blood* 1988; 72 (suppl 2): 19-21.
53. Talpaz M., Kantarjian H., Kurzrock A., Trujillo J.M., Gutterman J.V. Interferon- α produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Inter Med* 1991; 114: 532-538.
54. Fefer A., Cheever M.A., Thomas E.D., Boyd C., Ramberg R., Glucksberg H. et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation, and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300: 333-337.
55. Clift R.A., Buckner C.D., Thomas E.D., Doney K., Fefer A., Neiman P.E. et al. Treatment of chronic granulocytic leukemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. *Lancet* 1982; ii: 621-623

56. McGlave P.B., Arthur D., Haake R., Hurd D., Miller W., Vercellotti G. et al. Therapy of chronic myelogenous leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1033-1040

57. Goldman J.M., Apperlev J.F., Jones L., Marcus R., Golden A.W.G., Batchelor R. et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 202-207.

58. Beatty P.G., Ash R., Hows J.M., McGlave P.B. The use of unrelated bone marrow donors in the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia: experience of four marrow transplant centers. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 287-290.

59. Brito-Babapulle F., Bowcock S.J., Marcus R.E., Apperlev J., Thang K.H., Dowding C. et al. Autografting for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: peripheral blood stem cells may have a finite capacity for maintaining hematopoiesis. *Br J Haematol* 1989; 73: 76-81.

60. Haines M.E., Goldman J.M., Worsley A.M., McCarthy D.M., Wyatt S.E., Dowding C. et al. Chemotherapy and autografting for patients with chronic granulocytic leukemia in transformation: probable prolongation of life for some patients. *Br J Haematol* 1984; 58: 711-722.

61. Thomas E.D., Clift R.A., Fefer A., Appelbaum F.R., Beatty P., Bensinger W.I. et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986; 104: 155-163.

62. Bandini G., Michallet M., Rosti G., Tura S. Bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 251-253.

63. Barlogie B., Smith L., Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984; 310: 1353-1356.

64. Alexanian R., Barlogie B., Dixon D. High dose glucocorticoid treatment for resistant multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105: 8-11.

65. Mandelli F., Avvisati G., Amadori S., Boccadoro M., Gernone A., Lauta V.M. Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1430-1434.

66. Gahrton G., Tura S., Ljungman P., Belanger C., Brandt L., Cavo M. et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1267-1273.

67. Jagannath S., Barlogie B. Autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 437-449.

68. Barlogie B., Gahrton G. Bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 71-79.

69. Bell A.J., North J., Stevenson F.K., Hamblin T.J. Peripheral blood stem cell autograft in myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5(suppl 1): 52-54.

70. Berenson J., Wong R., Kim K., Brown N., Lishtenstein A. Evidence for peripheral blood B lymphocyte but not T lymphocyte involvement in multiple myeloma. *Blood* 1987; 70: 1550-1553.

71. Femand J.B., Chevret S., Levy Y. The role of autologous blood stem cells in support of high dose therapy for multiple myeloma. In: Barlogie B Ed. *Hematology/Oncology Clinics of North America* -1992; Philadelphia: W.B. Saunders, 1992: 45-46

72. Bierman P.J., Armitage J.O. Role of autotransplantation in Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 3: 591-611.

73. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H., Moir D., Hancock B., McMillan A. et al. Dose intensification with autolo-

gous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's Disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-1054

74. Henon P.R. Peripheral blood stem cell transplantations: past, present and future. *Stem Cells* 1993; 11: 154-172.

75. McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E., Haut A., Talley R.W., Stephens R. et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976; 38: 1484-1493.

76. Klimo P., Connors J.M. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1985; 102: 596-602.

77. Shipp M.A., Harrington D.P., Klatt M.M., Jochelson M.S., Pinkus G.S., Marshall J.L. et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. *Ann Intern Med* 1986; 104: 757-765.

78. Cabanillas F. Experience with salvage regimens at M.D Anderson Hospital. *Ann Oncol* 1991; 2: 31-2

79. Vose J.M., Armitage J.O. Role of autologous bone marrow transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 3: 577-590.

80. Philip T., Armitage J.O., Spitzer G., Chauvin F., Jagannath S., Cahn J.Y. et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 1493-1498.

81. Philip T., Hartmann O., Biron P., Cahn J.Y., Pein F., Bordigoni P. et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first line induction therapy for diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1118-1824.

82. Freedman A.S., Ritz J., Neuberger D., Anderson K.C., Rabinowe S.N., Mauch P. et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 77: 2524-2529.

83. Freedman A.S., Ritz J., Neuberger D., Anderson K.C., Rabinowe S.N., Mauch P. et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 77: 2524-2529.

84. Lister T.A. The management of follicular lymphoma. *Ann Oncol* 1991; 2 (suppl 2): 131-135.

85. Lewis S.M., ?. Course of prognosis in aplastic anemia: *Br Med J* 1965; 1: 127-?

86. Li F.P., Alter B.P., Nathan D.G. The mortality of acquired aplastic anemia in children. *Blood* 1972; 40: 153-162

87. Bortin M.M., Horowitz M.M., Rowlings P.A., Rimm A.A., Sobocinski K.A., Zhang M.J. et al. 1993 Progress report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 97-104.

88. Gluckman E. Current status of bone marrow transplantation for severe

aplastic anemia. A preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplant Proc* 1987; 19: 2597-2599.

89. Storb R., Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Deeg H.J., Fefer A. et al. The results of marrow transplantation for the treatment of 30 "untransfused" patients with severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1980; 92: 30-36.

90. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G., Gale R.P., Kopecky K.J., Rappoport J.M. et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantations for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53: 504-514.

91. Doney K., Storb R., Buckner C.D., McGuffin R., Witherspoon R., Deeg H.J. et al. Treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin, high-dose corticosteroids and androgens. *Exp Hematol* 1987; 15: 239-242.

92. Sanz G.F., Sanz M.A., Vallespi T., Canizo M.C., Torrabadella M., Garcia S., et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: A multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989; 74: 395-408.

93. Anderson J.E., Appelbaum F.R., Fisher L.D., Schoch G., Shulman H., Anasetti C. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993; 82: 677-681.

94. Sutton L., Leblond V., Le Maignan C., Jouet J.P., Kuentz M., Gluckman E. et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukemia: Outcome of 83 patients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (suppl 2): 39.

95. De Witte T., Zwaan F., Hermans J., Vernant J., Kolb H., Vossen J. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: A survey by the Leukemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990; 74: 151-155.

Correspondencia:

Eduardo Rocha.
Servicio de Hematología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Apdo. 192.
31080 PAMPLONA.