

# Beneficiile și limitele transplantului medular

Transplantul medular (TM) a făcut din nou obiectul analizei și dezbaterilor profesioniștilor în domeniu din țară și din străinătate, cu ocazia celui de-al treilea **Congres al Societății Române de Transplant Medular (SRTM)**, care a avut loc în luna mai la București, la Palatul Parlamentului.

Prof. dr. Ștefan Octavian Ciurea (SUA), președintele de onoare al SRTM și președinte al congresului

**C**onsiderat singura metodă terapeutică curativă în multe boli hematologice, TM este tot mai larg folosit, înregistrând încontinuu progrese, prin îmbunătățirea rezultatelor de scurtă și de lungă durată, prin reducerea morbidității și mortalității legate de procedură și prin extinderea aplicabilității la vârstnici. Trebuie reamintit însă că, în practica reală curentă, TM este grevat, pe lângă costul ridicat, de o serie de limitări, precum mortalitatea legată de procedură, recăderile posttransplant, boala acută și cronică de grefă-contra-gazdă, complicațiile la distanță, toate acestea făcând încă din TM o procedură cu risc vital, care obligă la o atentă și avizată selecție a candidaților.

Lucrările reuniunii au fost deschise de prof. dr. Ștefan Octavian Ciurea (SUA), președintele de onoare al SRTM și președinte al congresului, unul dintre realizatorii și promotorii TM haploidentice pe plan mondial, cu o contribuție de seamă în extinderea acestei proceduri în lume. Câteva concluzii sunt de reținut:

1) s-a înregistrat o creștere semnificativă în ultimii zece ani a numărului de proceduri efectuate la pacienții cu vârste  $\geq 70$  de ani, îndeosebi la cei cu leucemii acute, urmată și de o creștere semnificativă a duratei de viață la această grupă de vârstă;

2) utilitatea transplantului haploidentice, îndeosebi în situațiile în care probabilitatea găsirii unui donator compatibil neînrudit este mică, iar urgența intervenției este mare;

3) cele mai bune rezultate în leucemia acută mieloidă (LAM) se obțin la pacienții aflați în prima sau a doua remisiune completă, FLT3 negativi și fără boală minimă reziduală decelabilă, prevenirea recăderilor posttransplant beneficiind în ultimii ani de o gamă mai largă de mijloace (Sorafenib, Midostaurin pentru cazurile FLT3 pozitive, aport de celule NK de la donator, de exemplu);

4) alotransplantul de celule stem aplicat timpuriu în prima

Este importantă evaluarea riguroasă a pacienților pretransplant atât din punctul de vedere al bolii, prin stabilirea scorurilor de risc (citogenetic, molecular, de boală, de complicații), cât și al statusului pacientului (vârstă, comorbidități).

remisiune după imunoterapia CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells, terapie cu limfocite T modificate genetic in vitro) reduce procentul recăderilor la un număr de pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică (LAL);

5) transplantul de celule stem hematopoietice la un pacient care a suferit un prim transplant de organ solid (ficat, rinichi, de exemplu) este posibil, dar este grevat în general de o morbiditate și mortalitate ridicate.

## În leucemia acută mieloidă

Profesorul Ciurea a prezentat o serie de aspecte ale TM în LAM, subliniind importanța evaluării riguroase a pacienților pretransplant atât din punctul de vedere al bolii, prin stabilirea scorurilor de risc (citogenetic, molecular, de boală, de complicații), cât și al statusului pacientului (vârstă, comorbidități), diversele studii și practica arătând o stratificare a supraviețuirilor posttransplant în funcție de categoria de risc. Un parametru prognostic important îl reprezintă și prezența bolii minime reziduale pretransplant (recăderi la 37%, față de numai 16% la cei cu boala minimă reziduală absentă). De menționat experiența favorabilă în LAM prin aplicarea postTM alogen de doze fracționate de ciclofosfamidă pentru prevenirea bolii grefă-contra-gazdă și pentru creșterea duratei de viață atât la copii (Andra Marcu, București), cât și la adulții vârstnici (Andrei Coliță, București).

De remarcat prezența la lucrările congresului a reprezentanților Asociației Române

Împotriva Leucemiei (ARIL), organizație nonprofit fondată în 2006 de o supraviețuitoare (prin TM) a unei leucemii acute, cu scopul de a veni în sprijinul pacienților cu boli hematologice. Asociația se implică în prezent într-un proiect privind TM în leucemia acută limfoidă de tip T.

## În leucemia acută limfoblastică (LAL)

Rolul TM în abordarea LAL la adult ( $>35-39$  de ani) a fost analizat și sintetizat de prof. dr. Gabriel Ghiaur (Universitatea Johns Hopkins din Baltimore, SUA), dr. Ana Berceanu (Universitatea din Besançon, Franța) și dr. Andrei Coliță (Spitalul Colțea, București). Medicii au arătat că deși cu terapia actuală se obțin remisiuni complete în 85-90% din cazuri, ca urmare a recăderilor, numai 30-50% dintre cei  $<60$  de ani și numai 10% dintre cei  $>60$  de ani supraviețuiesc trei ani sau mai mult, deși supraviețuirii îndelungate echivalente cu vindecarea există, aceasta indicând că boala poate fi vindecată. Deoarece o treime din pacienții cu risc standard și două treimi din cei cu risc crescut recad, tratamentul recăderilor constituie principala provocare.

TM alogen aduce un aport substanțial la prelungirea duratei de viață a pacienților și, în general, este indicat în terapia pacienților eligibili cu următoarele forme de LAL:

- cu celule B și T cu risc standard și ridicat al bolii în prima remisiune completă și cu boala minimă reziduală nedecelabilă;
- cu cromozom Philadelphia-pozitiv, în asociere cu inhibitorii de tirozinkinază și chimioterapie de inducție;
- forma cu celule B Ph-like în prima remisiune completă;
- toate formele de LAL în recădere, în a doua remisiune completă.

TM se poate asocia, în diverse stadii, pre- sau postTM, cu noile medicamente introduse în terapia LAL - blinatumumab (dr. Delia Dima, Cluj-Napoca, dr. Andrei Coliță), inotuzumab ozogamicin (conf. dr. Alina Tănase, București) și celule CART (dr. Răzvan Lepădat, SUA). Pe loturi mari, TM autolog nu s-a dovedit superior

chimioterapie ca tratament de consolidare.

## În limfoame de tip T

În grupa limfoamelor, prezentările lui Norbert Schmitz (Germania) și ale lui Olivier Hermine (Franța), ales recent membru al Academiei de Științe din Franța, s-au referit la limfoamele



**Dr. Ana Berceanu**  
(Universitatea din Besançon, Franța)

nehodgkiniene rare, inclusiv la grupul foarte heterogen al limfoamelor nehodgkiniene cu celule T periferice. Sintetizând rezultatele grupului german de studiu al limfoamelor agresive și ale grupului francez pentru cercetări în limfoame, a reieșit o creștere marcată a numărului de TM auto- și alogene în limfoamele nehodgkiniene de tip T, TM fiind aplicat atât ca primă terapie după chimioterapie agresivă, chiar și la vârstnici până în 75 de ani, cât și cazurilor în recădere sau refractare, sub formă de TM alogen după chimioterapie de salvare.

Cu excepția limfoamelor anaplastice kinazo-pozitive, care au un prognostic mai bun, rezultatele indică o ușoară creștere a duratei de viață doar la pacienții  $\leq 60$  de ani (31% în viață la patru ani), fiind imperios necesară introducerea de noi terapii pentru acest grup de boli.

Statusul actual al TM în tratamentul leucemiei/limfomului cu celule de tip T a/l adultului a fost sintetizat de prof. Shigeo Fuji (Japonia). Boala este cunoscută ca fiind determinată de infecția cu retrovirusul uman limfotrop HTLV-1, infecție endemică în unele zone ale globului, precum sud-estul Japoniei, America Centrală și de Sud, Africa Centrală,

dar și România. Boala este produsă de proliferarea limfocitelor T mature și este prezentă și în zone nonendemice pentru HTLV-1. Este heterogenă ca evoluție și aspect clinic, pacienții cu forme agresive având o supraviețuire de scurtă durată. Deoarece chimioterapia de una singură nu induce un răspuns durabil, TM este indicat în asoci-



**Prof. dr. Gabriel Ghiaur**  
(Universitatea Johns Hopkins din Baltimore, SUA)

ere cu aceasta, cât mai precoce, ca terapie de primă linie. În această boală se asociază și terapie antiretrovirală și, mai recent, mogamulizumab - anticorp monoclonal care interferează cu circulația limfocitelor T. Utilizarea sa, îndeosebi în asociere cu TM, necesită precauții speciale. De menționat prezența conf. dr. Alina Tănase (România), președintele în exercițiu al SRTM, printre membrii colectivului care a elaborat recentul (2019) îndrumar de tratament în această boală limfoproliferativă aparte.

## În limfomul Hodgkin

TM în limfomul Hodgkin a fost abordat de prof. dr. Ali Bazarbachi (Universitatea Americană din Beirut, Liban) și de dr. Oana Gabriela Crăciun (Institutul Clinic Fundeni, București). Ei au arătat că TM alogen rămâne o procedură recomandată în cazul pacienților bine selecționați care au recăzut după TM autolog, cu atât mai mult cu cât TM cu celule de la donator compatibil neînrudit și cel haploidentice fac ca acest mijloc terapeutic să fie accesibil oricărui potențial candidat și că rezultatele pot fi îmbunătățite prin asocierea cu medicamentele noi (brentuximab vedotin, nilotinib).

**Dr. Radu Gologan**



## Peste 100.000 de donatori de celule stem tipizați HLA

**D**in 1973, când a fost efectuat primul TM de la donator compatibil neînrudit, peste 300.000 de astfel de proceduri au putut fi efectuate în lume, ceea ce nu ar fi fost posibil fără existența registrelor de donatori de celule stem organizate în multe

țări. Aurora Dragomirișteanu, directoarea Registrului Național al Donatorilor Voluntari de Celule Stem și Hematopoietice (RNDVCSH) din România, a sintetizat realizările acestuia, de la înființarea sa în 2013; creșterea numărului de donatori la cca. 60.000 în 2018

(~10.000/an), creșterea colaborării cu baza de date internațională, care cuprinde cca. 34 de milioane de donatori tipizați HLA, creșterea numărului de tipizări (pentru un număr crescând de loci) și a preciziei acestora, prin introducerea secvențierii genomului prin

metode de nouă generație (new generation sequencing), precum și implementarea unor măsuri suplimentare de calitate și siguranță, astfel încât RNDVCSH să devină unul de dimensiuni medii (cu peste 100.000 de donatori tipizați HLA).