



ORIGINAL

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, experiencia en 9 años



Francisco Jaramillo^{a,b}, Elena Useche^b, Juan García^b, María Rosales^a,
Eliana Manzi^{b,c}, Mayra Estacio^{b,c} y Joaquín Rosales^{a,b,*}

^a Hemato-oncología y trasplante de médula ósea, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Centro de investigaciones clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Recibido el 2 de junio de 2018; aceptado el 24 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Trasplante de células madre hematopoyéticas; Mieloma múltiple; Trasplante autólogo; Supervivencia

Resumen

Objetivo: El mieloma múltiple representa la primera causa de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH). El objetivo del presente trabajo es describir los resultados del TCMH en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en la Fundación Valle del Lili.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de una cohorte retrospectiva, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con TCMH autólogo tratados entre 2008 y 2016. Los desenlaces fueron: supervivencia global, supervivencia libre de progresión y la respuesta de la enfermedad postrasplante. Se realizó un análisis estadístico descriptivo y el análisis de supervivencia se hizo con el método Kaplan-Meier.

Resultados: Durante el periodo de estudio se trasplantaron 103 pacientes. La mediana de la edad fue 57 años. El subtipo de inmunoglobulina secretada fue: 75% de IgG, 18% de IgA, 5% no secretor y 2% oligosecretor. El estadio Durie Salmon en la mayoría fue IIIA (43,7%). Previo al trasplante la mayoría de los pacientes estaba en muy buena respuesta parcial (31%), seguido por respuesta completa (25,2%) y respuesta parcial (19,4%). La supervivencia global y libre de progresión a 5 años fue de 71% y de 40%, respectivamente. Posterior al trasplante: el 33% de los pacientes estaba en muy buena respuesta parcial, el 25% en respuesta completa estricta, el 22% en respuesta completa, el 12% en respuesta parcial y el 8% en enfermedad progresiva o recaída.

Conclusión: El TCMH autólogo es una estrategia que se asocia a buenas tasas de supervivencia, baja toxicidad y adecuada respuesta de la enfermedad postrasplante.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaquinodaldo@gmail.com (J. Rosales).

KEYWORDS

Haematopoietic stem cell transplantation;
Multiple myeloma;
Autologous transplantation;
Survival

Autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma, experience of 9 years

Abstract

Objective: Multiple myeloma in Colombia is the one of the main reasons for autologous haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this study is to describe the results of the HSCT in adult patients diagnosed with multiple myeloma in the Fundación Valle del Lili.

Materials and methods: An observational, descriptive study of a retrospective cohort was carried out. Patients older than 18 years with a diagnosis of multiple myeloma with autologous HSCT between 2008 and 2016 were included. The outcomes were overall survival, progression-free survival, and post-transplant disease response. A descriptive statistical analysis was carried out for all the variables considered in the analysis. The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method.

Results: During the study period, transplants were performed on 103 patients with a diagnosis of multiple myeloma. The median age was 57 years. The subtype of secreted immunoglobulin was 75% IgG, 18% IgA, 5% non-secretor, and 2% oligo-secretor. The majority of patients were in Durie Salmon stage was IIIA (43.7%). Prior to transplantation 31% had a very good partial response, 25.2% complete response, 19.4% partial response, 10.7% progressive disease, 6.8% stable disease, 2.9% complete strict response, and in 3.9% of the patients the report of the disease status was not found. The 5-year overall survival was 71% (95% CI: 53-83) and progression-free survival was 40% (95% CI 25-54). After transplantation 33% of the patients were in very good partial response, 25% in strict complete response, 22% in complete response, 12% partial response, and 8% progressive disease or relapse.

Conclusion: Autologous HSCT is a strategy that is associated with good survival rates, low toxicity, and an adequate post-transplant disease response.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una proliferación clonal de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal y cadenas livianas libres. Representa el 10% de todas las enfermedades malignas hematológicas¹ y se asocia con una morbilidad significativa debido a la destrucción del hueso por infiltración de células plasmáticas que genera dolor y fracturas, además del daño en otros órganos como el riñón por exceso de cadenas ligeras².

El enfoque terapéutico ha cambiado a lo largo del tiempo con la introducción de nuevos regímenes de quimioterapia y el trasplante de médula ósea. Cuando se compara la quimioterapia sola con la quimioterapia intensificada seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), esta última estrategia ha demostrado mayores tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global^{3,4}.

En este estudio se presentan los desenlaces de pacientes con mieloma múltiple llevados a trasplante autólogo en los últimos 9 años en un centro de atención de alta complejidad ubicado en el suroccidente colombiano.

Metodología

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple llevados a TCMH autólogo, entre enero de 2008 y diciembre de 2016 en la Fundación Valle del Lili. La

recolección de datos se realizó después de la aprobación por el comité de ética del hospital.

Las células madre fueron obtenidas de sangre periférica, luego de movilización con filgrastim (5-10 mcg/kg de peso) o ciclofosfamida (2-4 g/m²) más filgrastim, y recolectadas hasta un mínimo de 2 millones de células CD34 + /Kg de peso.

El régimen de acondicionamiento consistió en melfalán 200 mg/m² o 140 mg/m² en pacientes con insuficiencia renal y la infusión de las células previamente criopreservadas. Todos los pacientes recibieron filgrastim 5 -10 mg/kg/día desde el séptimo día después del trasplante hasta la recuperación de neutrófilos.

Los pacientes recibieron profilaxis antiinfecciosa, según el protocolo institucional.

La estadificación se llevó a cabo de acuerdo con los criterios Durie Salmon⁵. La respuesta fue evaluada según los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG por sus siglas en inglés) con la información pretrasplante y nuevamente a los tres meses postrasplante⁶.

El injerto de neutrófilos se definió como el primer día a partir de un conteo de neutrófilos >500 cel/μL durante tres días consecutivos. El injerto de plaquetas se definió como el primer día en que el recuento de plaquetas fue >20x 10³/μL durante tres días consecutivos sin soporte transfusional.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para todas las variables consideradas en el análisis. Las variables categóricas se resumen en proporciones y las variables continuas se expresan como mediana con su rango intercuartil (RIC).

La supervivencia global se definió como la probabilidad de supervivencia independientemente del estado de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión como la probabilidad de estar vivo y sin recaída. El análisis de supervivencia se realizó con el método Kaplan-Meier y las comparaciones en los subgrupos de interés se hicieron con log-rank test y el cálculo de los intervalos de confianza. Todos los análisis se realizaron en el software estadístico STATA 12.

Resultados

En el periodo de estudio se hicieron 103 trasplantes de progenitores autólogo en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La mediana de seguimiento fue 24 meses RIC 11,6-43,6. Las características basales se muestran en la [tabla 1](#). La mediana de edad al momento del trasplante fue 57 años (RIC 51-62 años). El subtipo de inmunoglobulina secretada más frecuente fue IgG en el 75% de los casos, seguido por el IgA en un 18%, no secretor en un 5% y oligosecretor con el 2%.

El estadio Durie Salmon en la mayoría fue IIIA (43,7%). En cuanto al estatus de la enfermedad antes del trasplante: el 31% de los pacientes estaban en muy buena respuesta parcial, el 25,2% en respuesta completa, el 19,4% en respuesta parcial, el 10,7% con enfermedad progresiva, el 6,8% con enfermedad estable, el 2,9% en respuesta completa estricta y en el 3,9% de los pacientes no se encontró el reporte del estado de enfermedad.

La mediana de células CD34+ que fueron infundidas fue de 7×10^6 /kg de peso corporal (rango 2- 33×10^6 /kg). La dosis de melfalan se redujo a 140 mg/m² en 14 pacientes por antecedente de insuficiencia renal. Todos los pacientes lograron injertar y la mediana de injerto para neutrófilos y plaquetas fue de 12 días.

La respuesta postrasplante fue evaluada únicamente en 89 pacientes por pérdida de seguimiento y la evaluación se realizó al día 100 en la mayoría de los casos. Se encontró que el 33% de los pacientes estaba en muy buena respuesta parcial posterior al trasplante, el 25% en respuesta completa estricta, el 22% en respuesta completa, el 12% respuesta parcial y el 8% en enfermedad progresiva o recaída.

Posterior al trasplante: a 52 pacientes (50,5%) se les suministró terapia de mantenimiento (los medicamentos quimioterapéuticos usados se presentan en la [tabla 2](#)), cinco pacientes se les administró terapia de consolidación, cuatro pacientes recibieron VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) y un paciente recibió VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona).

Un paciente falleció antes del día 100 posterior al trasplante asociado a sepsis por pseudomona aeruginosa multiresistente. La supervivencia global a 5 años fue del 71% ([fig. 1](#)) y la supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 40% ([fig. 2](#)).

La supervivencia global para los pacientes con mantenimiento y sin mantenimiento a los 5 años fue del 61% (IC 95%:39-78) y del 90% (IC 95%: 75-96), respectivamente ($p=0,1327$).

La supervivencia libre de progresión para los pacientes con mantenimiento y sin mantenimiento a los 5 años fue del 37% (IC 95%: 21-55) y del 36% (IC 95%: 10-65) ($p=0,9831$).

Tabla 1 Características basales y del trasplante

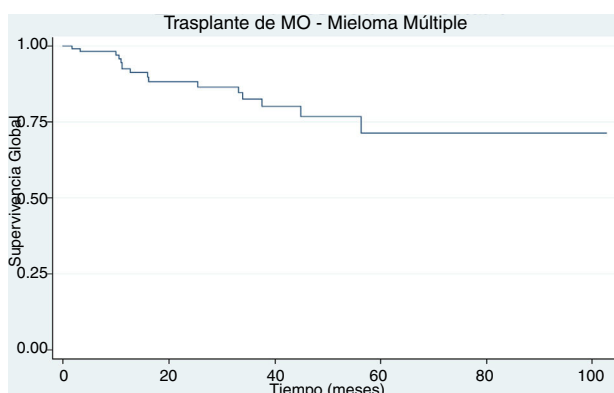
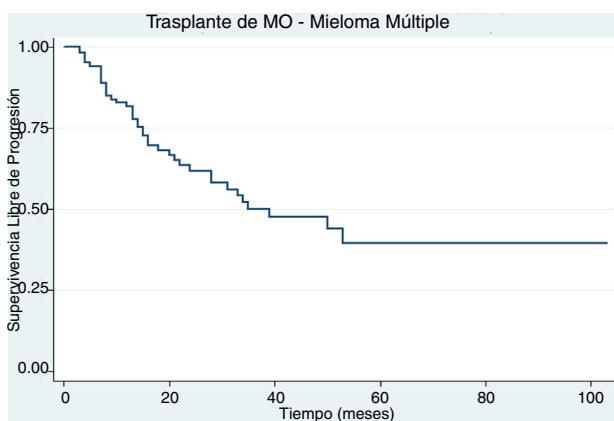
Característica	n = 103
<i>Edad, años, mediana, RIC</i>	57 (51-62)
<i>Rango</i>	35-67
<i>Género masculino, n (%)</i>	68 (66)
<i>Tipo de mieloma, n (%)</i>	
IgG	77 (75)
IgA	19 (18)
No secretor	5 (5)
Oligosecretor	2 (2)
<i>Estadio Durie Salmon, n (%)</i>	
IA	10 (9,7)
IIA	13 (12,6)
IIB	2(2)
IIIA	45 (43,7)
IIIB	20 (19,4)
Sin dato	13 (12,6)
<i>Respuesta pretrasplante, n (%)</i>	
Respuesta completa estricta	3 (2,9)
Respuesta completa	26 (25,2)
Respuesta parcial muy buena	32 (31,1)
Respuesta parcial	20 (19,4)
Enfermedad estable	7 (6,8)
Enfermedad progresiva	11 (10,7)
Sin dato	4 (3,9)
<i>Quimioterapia pretrasplante, n (%)</i>	
VTD	35 (33,9)
VTD seguido melfalan	3 (2,9)
VTD seguido DVDox	2 (1,9)
VTD seguido VRD	3 (2,9)
CyBorD	6 (5,8)
CyBorD seguido VTD	7 (6,8)
CyBorD seguido VD	3 (2,9)
CyBorD seguido VRD	6 (5,8)
CyBorD seguido RD	3 (2,9)
VRD	10 (9,7)
VT	5 (4,9)
VD	9 (8,7)
Otros	9 (8,7)
Sin dato	2 (1,9)
<i>Movilización, n (%)</i>	
Filgrastim	15 (14,6)
Filgrastim + CY	88 (85,4)
<i>Melfalan, n (%)</i>	
140 mg/m ²	14 (13,6)
200 mg/m ²	89 (56,4)
Células CD34+ reinfundidas, mediana, (RIC)	7 (4-11)
Rango	2-33
Injerto de neutrófilos, mediana días (RIC)	12 (11-12)
Rango	10-17
Injerto de plaquetas, mediana días (RIC)	12 (11-14)
Rango	9-34
Muerte, n (%)	13 (12,6)
Relacionada con el trasplante	1 (1)
Relacionada con Recaída	12 (11,7)

VTD: bortezomib- talidomida-dexametasona, DVDox: dexametasona, bortezomib, doxorubicina, VRD: bortezomib-lenalidomida-dexametasona, CyBorD: Ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona, VD: bortezomib-dexametasona, RD: talidomida-dexametasona, VT: bortezomib- talidomida

Tabla 2 Respuesta postrasplante

Característica	n(%)
Respuesta postrasplante, n (%)	n = 89
Respuesta completa estricta	21 (23,6)
Respuesta completa	20 (22)
Respuesta parcial muy buena	30 (33,7)
Respuesta parcial	11 (12,3)
Enfermedad progresiva	7(8)
Tratamiento de mantenimiento, n (%)	N = 103
Lenalidomida	12 (12)
Talidomida	25 (24)
Bortezomib	15 (14)
Tratamiento de consolidación, n (%)	5 (4,9)
VRD	4(4,1)
VTD	1 (1)

VRD: bortezomib- lenalidomida-dexametasona, VTD: bortezomib- talidomida-dexametasona

**Figura 1** Supervivencia global en receptores de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con mieloma múltiple.**Figura 2** Supervivencia libre de progresión en receptores de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con mieloma múltiple.

La supervivencia global para los pacientes con respuesta completa y respuesta completa estricta pretrasplante fue del 76% (IC 95%: 46-91) a los 5 años, para el grupo de muy buena respuesta parcial y respuesta parcial fue del 67% (IC 95%: 42-83) ($p = 0,5293$).

La supervivencia libre de progresión para los pacientes con respuesta completa y respuesta completa estricta pretrasplante fue del 55% (IC 95%: 27-76) a los 5 años, para el grupo de muy buena respuesta parcial y respuesta parcial fue del 28% (IC 95%: 11-48) $p = 0,0823$.

Discusión

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es una estrategia que se asocia con mejores tasas de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global comparada con el uso de quimioterapia⁷. En este estudio se evidenció una supervivencia global a 5 años del 71% lo cual es comparable con los ensayos clínicos en los que se usó melfalan seguido de TCMH⁸. Además, esta cifra es superior a las cohortes presentadas en Chile y Brasil, incluso teniendo en cuenta que esta población tenía mayor edad y un estado más avanzado de la enfermedad^{9,10}.

La supervivencia libre de progresión para estos pacientes fue del 40% y esto es similar a lo reportado en ensayos clínicos usando protocolos similares al expuesto^{11,12}. En la literatura se describen ciertos factores asociados a mejores tasas de supervivencia libre de evento tales como: citogenética de bajo riesgo, condicionamiento solo con melfalan, respuesta completa postrasplante y el uso de terapia de mantenimiento¹³. El 50% de los pacientes de nuestra cohorte recibió terapia de mantenimiento.

La evaluación de la respuesta al trasplante en el día 100 es importante para determinar el pronóstico de los pacientes. Se han reportado mejores tasas de supervivencia global y libre de evento en los pacientes que lograron respuesta completa o muy buena respuesta parcial^{14,15}. En este estudio, el 25% se encontraba en respuesta completa estricta lo cual es similar a los resultados publicados en la literatura^{14,15}.

El TCMH se asocia a una toxicidad relativamente baja con 0,9% de mortalidad relacionada al trasplante a los 100 días, acorde a los resultados presentados por cohortes internacionales^{14,15}. No se presentó falla del injerto y en promedio el injerto mieloide y plaquetar fue de 12 días lo que está relacionado con estancias hospitalarias cortas.

La diferencia en la supervivencia global y libre de progresión de los pacientes a los que no se les administró mantenimiento comparado con los pacientes que sí recibieron terapia de mantenimiento no fue estadísticamente significativa. Este dato contrasta con múltiples estudios que desde 2012 evidencian que recibir terapia de mantenimiento aumentaba significativamente la supervivencia libre de progresión, probablemente porque los pacientes con terapia de mantenimiento tenían enfermedades más agresivas o con mayor progresión^{16,17}.

Los pacientes con respuesta completa estricta y respuesta completa antes del trasplante tuvieron mejor supervivencia global y libre de progresión comparado con el grupo que se encontraba en muy buena respuesta parcial y respuesta parcial, pero no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. En la literatura se ha encontrado que la presencia de respuesta completa pretrasplante es un factor pronóstico para una mejor supervivencia libre de evento sin impactar la supervivencia global^{8,18}.

El presente estudio tuvo varias limitaciones, incluido un diseño retrospectivo. Se debe tener en cuenta que en 9 años se han implementado cambios en el acceso a recursos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Las indicaciones, la técnica y los cuidados de apoyo del trasplante, lo cual puede sesgar los resultados del estudio.

Por último, se trata del reporte más extenso presentado en América Latina de pacientes con mieloma múltiple llevados a trasplante autólogo y la estrategia de tratamiento expuesta se asocia a buenas tasas de supervivencia, baja toxicidad y una adecuada respuesta de la enfermedad pos-trasplante.

Fuentes de apoyo

El estudio fue financiado por la Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene algún conflicto de intereses en relación a la información de este artículo.

Bibliografía

1. Terpos E. International Myeloma Society. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting 2016. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17:329–39.
2. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet.* 2015;385:2197–208.
3. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, Wäsch R, Giaccone L, Auner HW, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica.* 2018;103:197–211.
4. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17046.
5. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36:842–54.
6. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al., International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328–46.
7. Hari P. Recent advances in understanding multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10:267–71.
8. Krejci M, Scudla V, Tothova E, Schutzova M, Koza V, Adam Z, et al. Long-term outcomes of autologous transplantation in multiple myeloma: Significant survival benefit of novel drugs in post-transplantation relapse. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:436–42.
9. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, Rodríguez MA, García MJ, Jara V, et al. Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis sistémica. 1992-2014. *Rev Med Chil.* 2014;142:1497–501.
10. Todaro J, Manhani AR, Kutner JM, Ribeiro AA, Rodrigues M, Kerbauy FR, et al. Autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a Brazilian institution experience in 15 years of follow-up. *Einstein (Sao Paulo).* 2011;9:119–23.
11. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction. *JAMA Oncol.* 2018;4:343–50.
12. Gay F, Oliva S, Teresa Petrucci M, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1617–29.
13. Adekola KU, Bashir Q, Shah N, Pingali SR, Parmar S, Popat UR, et al. Characteristics of multiple myeloma patients with 6-year or longer progression-free survival after a single autologous transplant. *Blood.* 2013;122:3366.
14. Gonsalves WL, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lin Y, Singh PP, et al. Implications of continued response after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood.* 2013;122:1746–9.
15. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013;31:4529–35.
16. Kyle RA. Role of maintenance therapy after autologous stem cell transplant for multiple myeloma: lessons for cancer therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:419–20.
17. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Hofmeister CC, Hassoun H, Hurd DD, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol.* 2010;28 15 suppl:8017.
18. Samaras P, Blickenstorfer M, Haile S, Siciliano RD, Petrusch U, Mischo A, et al. Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Med Wkly.* 2011;141, w13203.