

Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo en gammopatías monoclonales: primeros resultados del Hospital “Hermanos Ameijeiras”

Autologous stem cell transplantation in monoclonal gammopathies: first results from the “Hermanos Ameijeiras” Hospital

Calixto Hernández Cruz^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-6719-8566>

José Carnot Uria¹ <http://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Jesús Diego de la Campa¹ <http://orcid.org/0000-0003-0554-048X>

Jorge Muñío Perurena¹ <http://orcid.org/0000-0003-1311-2848>

Ibis K. Pardo Ramírez¹ <http://orcid.org/0000-0002-5711-5971>

Aliette García García¹ <http://orcid.org/0000-0003-2023-5432>

Oliday Ríos Jiménez¹ <http://orcid.org/0000-0001-9914-9611>

Yusaima Rodríguez Fraga¹ <http://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

Kali Cepero Llauger¹ <http://orcid.org/0000-0001-8159-8953>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: calixtohdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los avances en el manejo del mieloma múltiple (MM) durante los últimos años incluyen la incorporación del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHa) a la estrategia de tratamiento de estos pacientes. **Objetivo:** Dar a conocer los primeros resultados en el hospital “Hermanos Ameijeiras” (HHA) con la aplicación del TPHa en pacientes con gammopatías monoclonales (GM), empleando las altas dosis de melfalán (AD-Mel) como tratamiento acondicionante (TA) y su impacto en la supervivencia global (SG). **Métodos:** Se hizo un estudio retrospectivo de todos los pacientes con GM sometidos a TPHa en el Servicio de Hematología del HHA en el período comprendido entre 2009 y 2018. La muestra final

comprendió 14 casos. **Resultados:** La edad promedio fue de 53,5 años; la mayoría tenía como diagnóstico MM (85,7 %) y todos ellos debutaron en estadio III de Durie-Salmon; como TA el 64,2 % recibió AD-mel, en dosis de 200 mg/m². La recuperación de las cifras de neutrófilos y plaquetas ocurrieron como promedio a los 11,4 y 12 días, respectivamente. La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) al día +30 fue del 7,1 %. La probabilidad de SG a los 2 años fue superior al 90 % y a los 5 años del 68 %. **Conclusiones:** Se comprobó que la realización del TPHa con el empleo de AD-Mel como TA en pacientes con GM es un proceder realizable en nuestro país con una MRT relativamente baja. Se logró demostrar que la inclusión del TPH en el tratamiento mejora considerablemente las expectativas de sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; mieloma múltiple; altas dosis de melfalán.

ABSTRACT

Introduction: The recent advances in the management of multiple myeloma (MM) during the last years have included the autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) to the treatment strategy of these patients. **Objective:** To present the first results in the "Hermanos Ameijeiras" hospital (HAH) with the application of auto-HSCT in patients with monoclonal gammopathies (MG) using high doses of melphalan (HD-Mel) as conditioning regimen (CR) and its impact on overall survival (OS). **Methods:** A retrospective study of all patients with MG who underwent auto-HSCT in the Hematology Service of the HAH in the period between 2009 and 2018 was made. The final sample comprised 14 cases. **Results:** The average age was 53.5 years; the majority had diagnosis of MM (85.7%) and all of them were diagnosed in stage III of Durie-Salmon; as CR 64.2% received HD-mel, at 200 mg/m². The recovery of neutrophil and platelet counts occurred on average at 11.4 and 12 days respectively. Transplant related mortality (TRM) at day +30 was 7.1%. The probability of OS at 2 years was higher than 90% and at 5 years of 68%. **Conclusions:** It was verified that the performance of auto-HSCT with the use of HD-Mel as CR in patients with MG is a feasible procedure in our country with a relatively low TRM. It was possible to demonstrate that the inclusion of auto-HSCT in the treatment considerably improves the survival expectations of these patients.

Keywords: autologous stem cell transplant; multiple myeloma; high doses of melphalan

Recibido: 17/07/2019

Aceptado: 04/10/2019

3

Introducción

Los avances sostenidos registrados en el manejo del mieloma múltiple (MM) durante los últimos 20 años han permitido elevar la supervivencia global (SG) de estos pacientes de forma significativa.⁽¹⁾ Una parte importante de este beneficio se le atribuye a la incorporación del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHa) a la estrategia de tratamiento de estos pacientes.⁽²⁾

En los momentos actuales el tratamiento del MM incluye la identificación temprana de los casos potencialmente elegibles para TPHa; luego se comienza la inducción a la remisión, con el propósito de controlar la carga tumoral al máximo posible; seguido de una consolidación que está representada por la aplicación del TPHa, para lo que se emplean las altas dosis de melfalán (AD-Mel) como tratamiento acondicionante (TA), en un rango de 140 a 200 mg/m² y el posterior rescate con progenitores hematopoyéticos; a continuación sigue una terapéutica de mantenimiento que por lo general es con inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida, de acuerdo a la disponibilidad y protocolos de trabajo de cada centro), sin descartarse el empleo de inhibidores de proteosomas si existe una enfermedad de alto riesgo.⁽³⁾

Actualmente los pacientes con alteraciones de células plasmáticas son la principal indicación de realización de TPHa, con un crecimiento sostenido de acuerdo a las estadísticas reportadas por el Centro Internacional para la Investigación en Trasplante de Médula Ósea (CIBMTR, *Center for International Blood & Marrow Transplant Research*).⁽⁴⁾ En Cuba, según el Registro Nacional de Cáncer, la incidencia de MM es bastante significativa, con más de 1 300 casos entre 2011 y 2014;⁽⁵⁻⁸⁾ lo que obliga a atemperar el manejo de nuestros casos según las tendencias mundiales, esto incluye por supuesto la realización del TPHa con el uso de las AD-Mel como tratamiento acondicionante.

El presente trabajo se propone dar a conocer los primeros resultados en Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (HHA) con la aplicación del TPHa en pacientes con gammapatías monoclonales (GM) y su impacto en la SG de estos casos.

Métodos

Se hizo un estudio retrospectivo de todos los pacientes con GM sometidos a TPHa en el Servicio de Hematología del HHA en el período comprendido entre octubre de 2009 y noviembre de 2018. La muestra final estuvo conformada por 14 casos.

A todos los pacientes se les realizó una exhaustiva evaluación pretrasplante, en la que se constató la presencia de funciones cardíaca, hepática, renal y pulmonar normales, así como la ausencia de focos sépticos demostrables.

A todos se le aplicó como TA el melfalán, aplicado por vía endovenosa, en dosis entre 140 y 200 mg/m². Se utilizaron células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, obtenidas mediante la realización de dos leucoféresis (una de gran volumen y otra de volumen estándar) y conservadas a 4°C, sin criopreservación según el método de Ruiz-Argüelles y cols.⁽⁹⁾

El día de la infusión de las células hematopoyéticas fue considerado el día 0. Posterior al proceder los pacientes fueron sometidos a un aislamiento protector en cuartos simples, con filtro de aire de alta eficiencia y con una alimentación estéril. Se utilizó antibiòticoterapia oral profiláctica a partir del día -7 que consistió en la combinación de cotrimoxazol, una quinolona y fluconazol. Después del trasplante se empleó el factor estimulante de colonias granulocíticas para acortar el período de neutropenia. La antibiòticoterapia sistémica se utilizó cuando los pacientes tuvieron neutropenia febril y se empleó la combinación de una cefalosporina de tercera generación, un aminoglucósido y vancomicina. En los casos en que persistió la fiebre después de 72 horas se añadió Amfotericín B. El tratamiento antibiòtico empírico se mantuvo hasta que el conteo de neutrófilos fue igual o mayor de $0.5 \times 10^9/L$ durante tres días seguidos o hasta que los estudios bacteriológicos y la evolución clínica indicaron la necesidad de un cambio.

Se evaluaron los resultados en cuanto al estado de la enfermedad post-TPHa en términos de remisión completa (RC), recaída y enfermedad estable, de acuerdo a los criterios del Grupo Internacional de Trabajo en Mieloma;⁽¹⁰⁾ mortalidad relacionada con el trasplante a los 30 días (muerte atribuible directa o indirectamente a los procedimientos o tratamientos recibidos durante el trasplante y hasta el día +30) y

sobrevida global (SG) (tiempo transcurrido desde el día de trasplante hasta la muerte por cualquier causa o hasta la última fecha conocida en la que el paciente estaba vivo). Todos los casos continuaron en el período post-TPHa con tratamiento de mantenimiento, con talidomida (100 mg diarios) o lenalidomida (25 mg diarios) según disponibilidad.

Para el análisis de la información se utilizó una base de datos en Excel y el programa estadístico SPSS 11.5. Se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de números absolutos y porcentajes (%). Para estimar la supervivencia global se construyó la curva de supervivencia utilizando el Método de Kaplan-Meier para los eventos mortalidad.⁽¹¹⁾ Los resultados se presentaron en forma tabular y gráfica.

La revisión de las historias clínicas de los casos tuvo un carácter científico, anónimo y no implicó perjuicio a los pacientes, con total protección de la confidencialidad de la información obtenida.

Resultados

La muestra motivo de estudio en el presente trabajo fue realmente pequeña (14 casos), a pesar de ello, su evaluación permitió sacar las primeras conclusiones en cuanto a los resultados del TPHa en GM.

La edad promedio de los pacientes trasplantados fue de 53,5 años (rango 28 a 64 años), con predominio del sexo masculino (n=9, 64,2 %); la mayoría tenía como diagnóstico MM (85,7 %) (tabla 1) y todos debutaron en estadio III de Durie-Salmon.

Tabla 1- Distribución de casos según diagnóstico, estado de la enfermedad al momento del trasplante de progenitores hematopoyéticos y recuperación hematológica

DIAGNÓSTICO	No	%
Mieloma múltiple	12	85.7
Plasmocitoma multifocal	1	7.1
Amiloidosis primaria	1	7.1
ESTADO DE LA ENFERMEDAD AL MOMENTO DEL TPH*		
Remisión completa	11	78.5
Enfermedad en actividad	3	21.4

RECUPERACIÓN HEMATOLÓGICA (DÍAS)	Promedio	Rango
Neutrófilos	11.4	8 - 21
Plaquetas	12.07	7 - 23



Más de la mitad de los casos (57,1 %) habían recibido 2 o menos esquemas de tratamiento previo al proceder. La mayoría estaban en RC al momento del TPH (78,5 %), los demás tenían una enfermedad en actividad. El seguimiento post-TPH promedio resultó ser de 1,5 años aproximadamente (583,79 días; rango 5-2 698 días).

Se infundió un mínimo de 2.3 CMN x 10⁸/kg (promedio 5,36; rango entre 2,3 y 12,03) y como TA el 64,2 % recibió AD-mel, a 200 mg/m², al resto se le administró la dosis de 140 mg/m². La recuperación de las cifras de neutrófilos y plaquetas ocurrieron como promedio a los 11,4 y 12 días, respectivamente.

Al momento de realizar este estudio el 85,7 % de los pacientes se encontraban vivos y 10 de ellos (71,4 %) en RC de su enfermedad (tabla 2). Dos enfermos fallecieron (14,2 %), uno en recaída post-TPH, pancitopénico y complicado con una sepsis grave; y otro en el día +5 del proceder a consecuencia de un accidente vascular encefálico; este tenía asociado varias comorbilidades (HTA y episodios previos de isquemias cerebrales transitorias). La MRT al día +30 fue del 7,1 %.

Tabla 2- Estado actual de los casos y causas de fallecimientos

ESTADO ACTUAL	No	%
VIVOS	12	85,7
Remisión completa	10	71,4
Recaída	1	7,1
Enfermedad estable	1	7,1
FALLECIDOS (causas)	2	14,2
Recaída	1	7,1
Accidente vascular encefálico	1	7,1
TOTAL	14	100

En la figura 1 se pueden apreciar los resultados en términos de sobrevida, la probabilidad de SG a los 2 y 5 años del 91 % y 68 %, respectivamente.

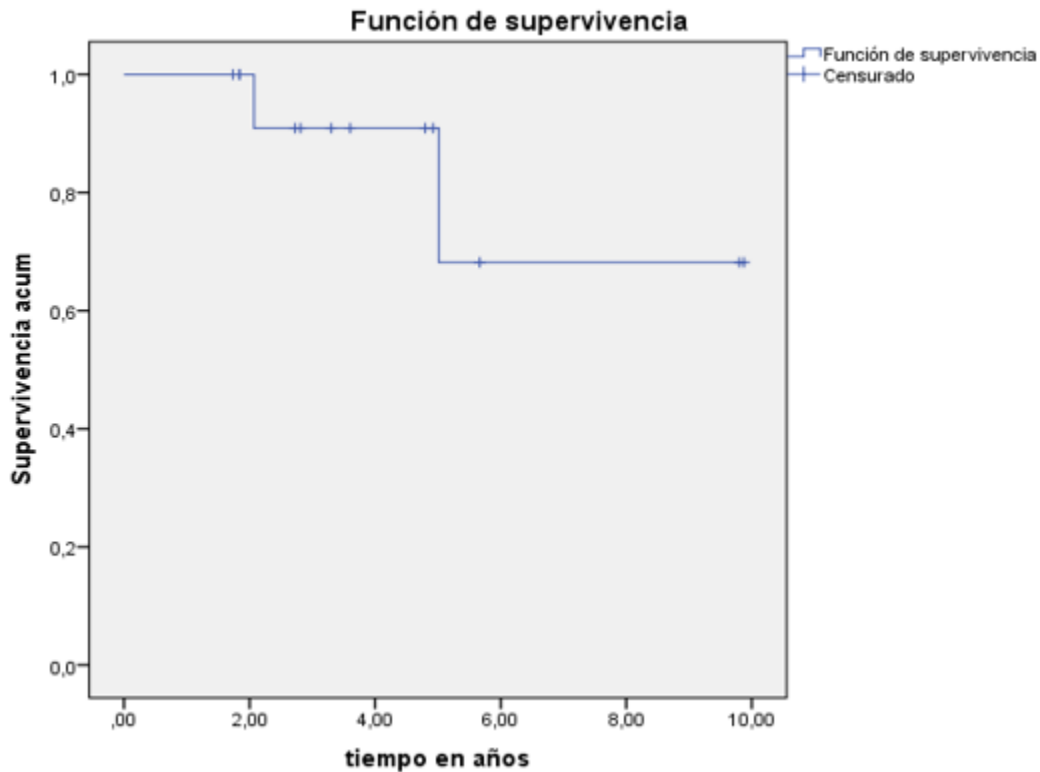


Fig. 1- Sobrevida global a los 2 y 5 años.

Discusión

La introducción del TPHa empleando como TA las AD-mel ha contribuido a mejorar los resultados históricos en los pacientes con GM, especialmente en aquellos afectados por MM.

La edad promedio de los casos sometidos a TPHa (53,5 años) resulta similar a los estudios previos, si bien hay que reconocer que el hecho de que esta enfermedad se diagnostique en edades avanzadas con más frecuencia, hace que un número creciente de pacientes sean trasplantados, incluso, más allá de los 70 años.⁽⁴⁾ Nótese que esta casuística incluye un caso de solo 28 años, hecho extremadamente infrecuente en este contexto de enfermedades.

La mayor parte de los casos sometidos a TPHa tenían como diagnóstico MM, por ser el desorden de células plasmáticas en el que más se indica este tipo de proceder, y todos ellos con estadios avanzados de Durie-Salmon, como ocurre con gran frecuencia en los casos con MM evaluados por este sistema.

El hecho de que la mayoría (57,2 %) hubieran recibido dos o menos esquemas previos de tratamiento (indicador de enfermedad de reciente comienzo y corta evolución) y que estuvieran en RC (78,5 %) puede haber contribuido a alcanzar un mejor control de la enfermedad a largo plazo mediante la realización del TPHa.

La cantidad mínima de CMN infundidas fue segura ($2,3 \times 10^8/\text{kg}$) si se tiene en cuenta que no se registró ningún fallo de injerto en todos los casos evaluados. La mayor parte de los pacientes (64,2 %) recibió la dosis máxima recomendada de $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ de melfalán; el resto por razones relativas a su avanzada edad o a la presencia de comorbilidades se le administró una dosis menor. La recuperación hematológica fue satisfactoria; con promedios de recuperación tanto para los conteos de neutrófilos como de plaquetas, similares al resto de los TPHa efectuados en otras enfermedades.

Con un seguimiento post-TPH promedio de 583 días ($\approx 1,5$ años) se comprobó que el 71,4 % de los casos permanecía en RC, resultado que apunta a una mejor sobrevida libre de progresión, aunque esta variable no fue objetivo de evaluación en el presente trabajo por lo escaso de la muestra estudiada.⁽¹²⁾

De los fallecidos, uno ocurrió en recaída y otro en el día +5, en este último las comorbilidades presentes pueden haber jugado un papel en el desenlace; no obstante, una MRT al día +30 de solo el 7,1 % sigue siendo un resultado aceptable, con probabilidades de mejorar en el futuro a medida que aumenten los casos sometidos a este proceder y se mejoren paralelamente los criterios de selección.

La probabilidad de SG a los 2 años superior el 90 % y, del 68 % a los 5 años, son resultados equiparables a los reportados a nivel mundial.^(4,13) En el 2014, Palumbo y colaboradores comunicaron en un estudio con 273 pacientes una SG de 65 % a los 4 años; en tanto Gay y colaboradores dieron a conocer un año más tarde una SG de hasta el 86 % entre los pacientes sometidos a TPHa.^(12,14) Estos resultados son superiores a los obtenidos históricamente administrando solo quimioterapia, especialmente en nuestro medio, donde un estudio previo mostró menos del 40 % de SG a los 5 años.⁽¹⁵⁾

También es notoria el hecho, de que a pesar que el TPHa se esté realizando desde hace aproximadamente 30 años en los pacientes con MM y otras GM, la diferencia que marca su ejecución en términos de mejores SLE y SG, no han sido superados aún por las numerosas,

novedosas y altamente efectivas drogas que han sido incorporadas en la práctica clínica durante la última década (carfilzomib, ixazomib, pomalidomida, anticuerpos anti CD38, etc).^(16,17)

Como se aprecia, la realización del TPHa con el empleo de AD-Mel como TA en pacientes con MM es un proceder realizable en nuestro país con una MRT relativamente baja. A pesar de que el presente trabajo comprende una muestra reducida, que no logra uniformidad de los pacientes incluidos en cuanto a los tratamientos previos y posteriores al TPHa y que no tiene en cuenta el riesgo citogenético, logra demostrar que la inclusión del TPHa en la estrategia de tratamiento mejora considerablemente las expectativas de sobrevida de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.
2. Bladé J, Vesole DH, Gertz M. High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 2003;102(10):3469-70.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93(8):981-1114.
4. D'Souza A, Fretham C. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2018. (citado: 17/05/2019) Available at: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/layouts/15/WopiFrame.aspx?sourcedoc=/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Documents/2018%20Summary%20Slides%20-%20final%20-%20for%20web%20posting.pptx&action=default>
5. Cuba. Registro Nacional de Cáncer de Cuba[Internet].2011[citado 17/05/2019]. Disponible en:http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2013/10/Incidencia-de-c%C3%A1ncer-seg%C3%BAn-sexo-y-localizaci%C3%B3n_CUB-A-2011.pdf
6. Cuba. Registro Nacional de Cáncer de Cuba[Internet].2012[citado 17/05/2019]. Disponible en: http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2013/10/Incidencia-de-c%C3%A1ncer-seg%C3%BAn-sexo-y-localizaci%C3%B3n_Cub-a_2012.pdf

7. Cuba. Registro Nacional de Cáncer de Cuba[Internet].2013[citado 17/05/2019]. Disponible en:<http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2013/10/a%C3%B1o-2013-CUBA-nuevo.pdf>
8. Cuba. Registro Nacional de Cáncer de Cuba[Internet].2014[citado 17/05/2019]. Disponible en:<http://www.rnc.sld.cu/wp-content/uploads/2016/07/Incidencia-de-C%C3%A1ncer-en-Cuba-2014.pdf>
9. Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Arizpe-Bravo D, Marín-López A. Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: long term results. Arch Med Res 1999;30(5):380-4.
10. 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(8):328-46.
11. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimations from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53:457.
12. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014; 371(10):895-905.
13. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. Blood 2004;104(10):3052-7.
14. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, 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 randomized, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1617-29.
15. Ghobrial I, Cruz CH, Garfall A, Shah N, Munshi N, Kaufman J et al. Immunotherapy in Multiple Myeloma: Accelerating on the Path to the Patient. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(6):332-44.
16. Kumar SK, Buadi FK, Rajkumar SV. Pros and cons of front line autologous transplant in multiple myeloma: the debate over timing. Blood 2019;133:652-9.
17. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J 2019; 9(4):44.

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Contribución de autoría

Dr. Calixto Hernández Cruz: Diseño y ejecución del estudio, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dr. José Carnot Uria: Diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dr. Jesús Diego de la Campa: Diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dr. Jorge Muñío Perurena: Diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dra. Kali Cepero Llauger: Análisis de datos, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dra. Ibis K. Pardo Ramírez: Análisis de datos, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dra. Aliette García García: Análisis de datos, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dra. Oliday Ríos Jiménez: Recogida de datos, redacción del artículo y aprobación de versión final

Dra. Yusaima Rodríguez Fraga: Recogida de datos, redacción del artículo y aprobación de versión final