



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE
CON AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS EN DOS PERIODOS DE ACTIVIDAD**

MARÍA JESÚS ANDRÉS HERNÁNDEZ

DIRIGIDO POR:

ALBERTO CANTALAPIEDRA DÍEZ

SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA

H.U. RÍO HORTEGA

VALLADOLID

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Definición de mieloma múltiple.....	4
2.2. Epidemiología.....	4
2.3. Fisiopatología.....	5
2.4. Clínica.....	5
2.5. Diagnóstico.....	6
2.6. Clasificación y estadiaje.....	8
2.7. Manejo terapéutico y pronóstico.....	8
2.7.1. Tratamiento de inducción.....	9
2.7.2. Movilización de precursores hematopoyéticos.....	10
2.7.3. Tratamiento de mantenimiento.....	10
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. OBJETIVOS.....	11
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	12
6.1. Características de la muestra.....	12
6.2. Análisis supervivencia.....	13
6.2.1. Supervivencia libre de progresión.....	13
6.2.2. Supervivencia global.....	13
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	14
8. BIBLIOGRAFÍA.....	16
9. ANEXOS.....	19

1. RESUMEN

Introducción

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna hematológica que se caracteriza por la excesiva proliferación de células plasmáticas que producen de manera descontrolada inmunoglobulinas monoclonales. Se asocia a una importante morbimortalidad debido al daño de órganos diana como el riñón y los huesos.

En este trabajo nos centraremos en el uso en primera línea del trasplante autólogo como terapia fundamental de intensificación de tratamiento, y la valoración a largo plazo de su beneficio en supervivencia y enfermedad, en dos periodos de tiempo de actuación, modulados por la aparición de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos, que pueden influir en la eficacia de la acción del trasplante.

Objetivos

- Revisar la experiencia durante los años 2000-2005 y 2010-2015 en el tratamiento del protocolo quimioterápico seguido de TAPH en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) y Hospital Clínico Universitario (HCUV), de cara a valorar posibles diferencias en cuanto a supervivencia global y libre de progresión y valorar la capacidad de mejora en estos años.
- Analizar las características demográficas, número de recaídas y exitus tras el trasplante, así como factores asociados a los resultados como la aparición de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos.

Material y métodos

Hemos diseñado un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el que hemos incluido 89 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple (MM) en el HURH y en el HCU de Valladolid, que recibieron como intensificación tras terapia de inducción trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) durante dos periodos temporales diferentes, del 2000 al 2005 y del 2010 al 2015.

Se han analizado las variables a estudio recogidas en la base de datos mediante el programa IBM-SPSS Statistics 24.0 y se han empleado curvas de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia global y libre de enfermedad de ambos grupos

Resultados

Con una mediana de seguimiento de 94 meses en el grupo de 2000-2005 y de 73 meses en el grupo de 2010-2015, el estudio realizado ha objetivado una diferencia en las medianas de supervivencia global entre ambos periodos de tiempo de 25 meses y de 3 meses en las medianas de supervivencia libre de progresión posTAPH.

Conclusiones

Existe una clara diferencia en la supervivencia global en el tratamiento de primera línea de MM con TPH autólogo entre los periodos 2000-2005 y 2010-2015, que no se refleja en la supervivencia libre de progresión posTPH lo que indica una clara mejoría de los tratamientos de rescate aplicados y que se relaciona con el uso de los nuevos tratamientos en estos periodos posrecaída con mayor eficacia, así como una mejoría de los tratamientos de soporte.

La diferencia de periodos no parece contemplar, quizás por la escasa diferencia de años, la implicación del uso de nuevos fármacos o tratamientos en los periodos pre (inducción) o posTPH inmediatos (consolidación/mantenimiento) que se han desarrollado a partir de los últimos años (2015 en adelante) y deberían considerarse en estudios posteriores siempre ajustados a un seguimiento adecuado.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición de mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna hematológica que se caracteriza por la excesiva proliferación de células plasmáticas que producen de manera descontrolada inmunoglobulinas monoclonales, las cuales se pueden detectar en sangre y/o en orina.

Si bien inicialmente este crecimiento descontrolado puede estar circunscrito a la médula ósea, cuando progresa invade otros órganos; siendo muy característica la afectación ósea y renal que junto al estado de inmunodeficiencia conduce invariablemente a la muerte del paciente.

2.2. Epidemiología

El MM representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas malignas, siendo la segunda más frecuente por detrás del linfoma. La incidencia es de 3-5 casos/100.000 habitantes/año (1).

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 65 años y solo el 15% tiene menos de 50 años. Es muy poco frecuente en menores de 30 años, cayendo la prevalencia a 0.02-0.3%. También hay diferencias reseñables en cuanto a sexo y raza, siendo la prevalencia el doble en varones y en población afroamericana (2).

Pese a los grandes avances terapéuticos, continúa siendo una enfermedad incurable. Su supervivencia media está entre los 3-4 años y menos del 3% vive más de 10 años (1).

Sin embargo, estos datos nada tienen que ver con los del siglo pasado. Gracias a los trabajos de investigación y nuevas líneas de tratamiento se ha conseguido alargar la vida de estos pacientes. Un estudio recogido en la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (SEER) pone de manifiesto que la supervivencia media a 5 años en el mieloma múltiple ha alcanzado cifras del 49% en el periodo de 2005-2011, mientras que en el periodo de 1975-1977 solo alcanzaba el 25%. (2)

2.3. Fisiopatología

La proliferación descontrolada de inmunoglobulinas monoclonales (proteína M) por parte del pool de células plasmáticas malignas que se acumulan en los centros post-germinales de la médula ósea están relacionados con cambios genéticos y microambientales de causa desconocida.

Entre los cambios genéticos que se conocen hoy en día están las traslocaciones cromosómicas en la zona de codificación de las inmunoglobulinas, anormalidades complejas en gen MYC, KRAS, TP53 e inactivación de CDKN2A, entre otras (3). Todos estos cambios tienen como consecuencia una alteración en la expresión de las moléculas de adhesión y en los estímulos de crecimiento de estas células que potencia la liberación de citocinas e indirectamente la progresión de la enfermedad al aumentar el número de células plasmáticas y la angiogénesis.

Algunas alteraciones moleculares confieren resistencia a determinados tratamientos, es el ejemplo de la t (4;14) o mutaciones en el gen p53 que implican una pobre respuesta a inhibidores del proteosoma, siendo un buen predictor de respuesta a tratamiento si se realizase estudio genético (4 y 17).

2.4. Clínica

Las alteraciones clínicas y analíticas más frecuentes en el MM se resumen con el acrónimo inglés CRAB (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions)

El síntoma más frecuente y característico es el dolor óseo, estando presente en un 60-80% de los pacientes, generalmente en la columna vertebral y puede acompañarse de lesiones medulares.

El síndrome anémico aparece con una frecuencia del 30%, en la mitad de los casos es moderada y en un 25% grave (5). Un 20% de los pacientes refieren pérdida de peso de una media de más de 9 Kg.

Entre un 25-30% presentan insuficiencia renal de origen multifactorial (proteinuria de Bence-Jones, hipercalcemia, infecciones urinarias de repetición, hiperuricemia...). La presencia de cadenas ligeras kappa o lambda en los túbulos renales dan una imagen histológica característica denominada "riñón de mieloma".

La fiebre de causa no infecciosa en el mieloma múltiple es una situación excepcional. Las infecciones son la primera causa de muerte en el MM y se dan hasta en el 10% de los pacientes. Son características las infecciones bacterianas a nivel respiratorio y urológico. Estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos debido a la hipogammaglobulinemia policlonal y la disminución de linfocitos T CD4+, entre otros procesos (6).

Otros síntomas menos frecuentes son hepatomegalia (15%), esplenomegalia (5%) y plasmocitomas extraóseos (10%) que se relacionan con un peor pronóstico. (1)

2.5. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de MM son los siguientes (7):

<p>Infiltración por $\geq 10\%$ de CP clonales en médula ósea o plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia [1] + Uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma:</p>
<p>— Daño orgánico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia, definido por calcio en suero $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) por encima del valor alto de la normalidad, o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL) - Insuficiencia renal, definida por la presencia de aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina en suero >2 mg/dL - Anemia: Hb >2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad, o <10 g/dL - Lesiones óseas: Una o más lesiones osteolíticas presentes en la radiología convencional, el TC (o TC de baja intensidad) o PET-TC <p>— En ausencia de daño orgánico, uno o más de los siguientes [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltración por CP plasmáticas clonales en MO $\geq 60\%$ - Cociente cadenas ligeras libres en suero afectada vs. no afectada ≥ 100 - >1 lesión focal en la RM

Además de la anamnesis y la exploración física, para llegar al diagnóstico definitivo de MM se deben de iniciar una serie de pruebas obligatoriamente, habiendo otras de carácter opcional. Son fundamentales la detección de proteínas séricas totales y en orina, la electroforesis sérica y en orina, la detección de cadenas libres en suero, el análisis citogenético de la médula ósea y el estudio radiológico para valorar cambios óseos (**Fig. 1**) (1).

La realización de la electroforesis sérica pondrá de manifiesto un pico monoclonal de proteína M que puede ser: IgG 52%, IgA 21%, proteinuria e Bence Jones o de

cadena ligera kappa o lambda 20%, IgD 2%, IgM 0.5% y no productores u oligosecretoras en un 3% (8).

La toma de biopsia de médula ósea será diagnóstica si pone de manifiesto la infiltración de ésta por más del 10% de células plasmáticas acompañándose de lesiones orgánicas.

También se debe de hacer estudio genético mediante técnicas de hibridación con fluorescencia in situ (FISH) para descartar la presencia de alteraciones cromosómicas como t(11;14) y t(6;14) calificadas de riesgo estándar; t(4;14) y del13 de riesgo intermedio; t(14;16), t(14;20) y del17p que se consideran de alto riesgo y por tanto de peor pronóstico y mala respuesta al tratamiento convencional. Esto adquiere interés a la hora de tomar decisiones sobre qué línea de tratamiento se debe de utilizar en cada paciente en concreto (9 y 10)

Con el fin de valorar la afectación a nivel óseo se deben de hacer pruebas de imagen. El TAC de baja dosis o el TC-PET son las técnicas de elección, aunque también se puede hacer radiografía convencional. Si no hubiera lesiones líticas, se opta por resonancia magnética para descartar lesiones focales.

Los posibles diagnósticos diferenciales que se deben de plantear son la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), el mieloma quiescente, la amiloidosis primaria y el síndrome de POEMS o carcinoma metastásico (1).

	Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)	Mieloma quiescente	Mieloma múltiple sintomático	Amiloidosis primaria	Carcinoma metastásico (POEMS)
Proporción de células plasmáticas en médula ósea	<10%	≥10%	≥10%	<20%	<10%
Componente M sérico y/o urinario	< 30g/L	≥30g/L	DETECTABLE	ESCASO	ESCASO
Lesiones osteolíticas	NO	NO	SÍ	NO	PUEDE

2.6. Clasificación y estadiaje

Una vez obtenido el diagnóstico de MM, es de interés realizar su estadiaje con el propósito de conocer su extensión y la probabilidad de éxito terapéutico de manera individual.

El método de estadiaje más conocido, aunque cada vez menos utilizado, es la Clasificación de Durie-Salmon (**Fig. 2**) (7) que establece tres estadios que se subdividen en A y B dependiendo de si la función renal es normal o alterada (valores de creatinina por encima de 2 mg/dL) respectivamente (1). Nos da una idea de cuánta masa tumoral existe y la presencia de daño orgánico.

Debido a la necesidad de tener herramientas de estadiaje con mejor valor pronóstico y que valorasen otros parámetros de interés, se crearon dos índices: el Sistema Internacional de Estadiaje (ISS) (**Fig. 3**) (7) que tiene en cuenta los valores de microglobulina y albúmina; y posteriormente el Sistema Internacional de Estadiaje Revisado (ISS-R) (**Fig. 4**) (7) que añade el valor de LDH y la presencia o no de alteraciones citogenéticas.

En el momento del diagnóstico todos los pacientes deberán tener calculado el estadio ISS y se recomienda calcular el estadio ISS-R en todos los pacientes salvo en aquellos que solo vayan a recibir tratamiento de soporte o paliativo

2.7. Manejo terapéutico

Hoy en día el tratamiento de elección en pacientes que cumplen criterios de MM en fase activa, menores de 65 años o entre 65 y 70 sin enfermedad orgánica grave asociada (insuficiencia cardiaca, renal o respiratoria, etc.) es el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras una terapia previa de inducción que objetive cierto grado de respuesta de la enfermedad (11). También se pueden beneficiar de este tratamiento los pacientes con MM quiescente de alto riesgo antes de evolucionar a MM sintomático (12).

El MM es la causa más frecuente de TAPH a nivel mundial, por encima del linfoma como demostró el grupo americano (**Fig. 6**) (16).

El Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León recoge en la Hematoguía del Mieloma de 2020 el algoritmo terapéutico del MM de nuevo

diagnóstico (**Fig. 5**) (13) en el que podemos ver las distintas líneas de tratamiento y diversas combinaciones.

La supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado gracias a los esquemas de inducción con inhibidores del proteosoma (IP) y fármacos inmunomoduladores (IMiD) en comparación con los tratamientos de poliquimioterapia antiguos. (7)

Para el acondicionamiento mieloablativo se utilizan agentes alquilantes como el Melfalan 200 o la combinación Busulfan-Melfalan. PostTAPH, en la actualidad se debe valorar un tratamiento de mantenimiento con lenalinomida u otros agentes que pueden mejorar las tasas de supervivencia a largo plazo con escasa toxicidad.

El doble TAPH se puede considerar en el MM de alto riesgo. Mientras que el uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) es controvertido y debería aún considerarse como parte de ensayos clínicos.

2.7.1. Tratamientos de inducción

El objetivo de la quimioterapia inducción preTAPH es conseguir el mayor grado de respuesta, si es posible con enfermedad mínima residual negativa, sin toxicidad medular importante. Se administra durante un periodo aproximado de 4 meses antes de la movilización de los precursores hematopoyéticos con el fin de reducir la carga tumoral en la médula ósea y sangre periférica, disminuir los síntomas y frenar el daño orgánico.

La terapia estándar actual, se basa una combinación de fármacos que incluyen generalmente un inmunomodulador del grupo de la talidomida + un inhibidor del proteosoma , generalmente Bortezomib, más un corticoide y ocasionalmente, se pueden utilizar también alquilantes como la Ciclofosfamida en triple terapia, ejemplo de ello son esquemas como VTD: Bortezomib (IP) + Talidomida (IMiD) + Dexametasona (DXM) o como alternativa la triple terapia VCD: Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona y en casos de alto riesgo VRD Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona . Que se emplee uno u otro dependerá de las características del paciente y posibles efectos secundarios (14).

En los últimos años con la aparición de tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la célula plasmática (Daratumumab anti CD38) se está valorando su uso a modo de cuádruple terapia en la inducción (15).

2.7.2. Movilización de precursores hematopoyéticos

Se lleva a cabo tras 4 o 6 ciclos de tratamiento de inducción siempre y cuando se haya alcanzado con este al menos la remisión parcial de la enfermedad. La estimulación y movilización de las células madre de sangre periférica se realiza con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La dosis recomendada para conseguir suficiente celularidad es de 8-10 µg/kg/día por vía subcutánea (14).

El objetivo es obtener en la aféresis 2×10^6 células CD34/kg si solo nos planteamos hacer un trasplante (CD34 es el marcador de célula progenitora), siendo 2×10^6 células CD34/kg el mínimo. Si consideramos la opción de realizar dos trasplantes, tendríamos que recolectar al menos 4×10^6 (18). Las células madre obtenidas en este proceso se mantienen en criopreservación hasta el acondicionamiento y posterior trasplante.

Es preferible obtener las células progenitoras de la sangre periférica que de médula ósea porque numerosos estudios han demostrado que el injerto que se obtiene es más rápido y hay un menor riesgo de transferir células tumorales con el pool de células madre (18, 19 y 20).

2.7.3. Tratamiento de mantenimiento

Dado que casi la totalidad de los pacientes que reciben TAPH recaen, se han puesto en marcha en los últimos años, distintas terapias de mantenimiento postTAPH. Estas terapias consisten en administrar durante largos periodos de tiempo (al menos 2 años) agentes de baja toxicidad que prolonguen el tiempo libre de enfermedad hasta la recaída.

Ensayos aleatorios han sugerido que la Lenalidomida empleada como terapia de mantenimiento postTAPH durante 2 años en pacientes con riesgo estándar prolonga la SLE y la SG (15 y 21).

3. JUSTIFICACIÓN

El mieloma múltiple a pesar de no ser una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad tiene asociada una importante morbimortalidad.

En pocos años se ha pasado de contar con muy pocas líneas de tratamiento a la existencia de múltiples esquemas de tratamiento bien definidos, hecho que demuestra la importancia de seguir investigando en enfermedades raras y a pequeña escala, como puede ser un trabajo de fin de grado que compare la eficacia de los tratamientos a largo plazo en términos de supervivencia.

4. OBJETIVOS

Los objetivos que queremos realizar en este trabajo son:

- Revisar la experiencia durante los años 2000-2005 y 2010-2015 en el tratamiento del protocolo quimioterápico seguido de TAPH en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) y Hospital Clínico Universitario (HCUV), diferenciando dos cohortes de periodo de tratamiento de cara a valorar posibles diferencias en cuanto a supervivencia global y libre de progresión y valorar la capacidad de mejora en estos años.
- Analizar las características demográficas de los pacientes sometidos a trasplante en ambos periodos.
- Analizar la supervivencia global y libre de progresión en la muestra, estableciendo número de recaídas y exitus tras el trasplante, así como factores asociados a los resultados como la aparición de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos.
- Valorar las características previas y tras trasplante, así como los periodos de injerto y la valoración de la técnica empleada.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo incluyendo a pacientes diagnosticados de mieloma múltiple y sometidos a TAPH en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) y el Hospital Clínico Universitario (HCU) de

Valladolid durante dos periodos temporales distintos; del 2000 al 2005 y del 2010 al 2015.

Obtenida la aprobación por parte del Comité de Ética (PI238-20), se seleccionó de la base de datos de trasplante del Servicio de Hematología a aquellos pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que recibieron como intensificación tras terapia de inducción TPH durante dos periodos temporales diferentes, del 2000 al 2005 y del 2010 al 2015. Resultando un total de 89 casos tras excluir aquellos que ya habían recibido TAPH anteriormente. No hubo discriminación de género ni edad. No se valoró efecto de mantenimiento o consolidación por las fechas que se estudiaron.

Simultáneamente se ha revisado bibliografía en bases de datos médicas como Pubmed y Uptodate con el fin de profundizar en la comprensión de la enfermedad y un mejor análisis de los resultados obtenidos.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1. Características de la muestra

De los 89 pacientes seleccionados, a 38 se le realizó el trasplante de precursores hematopoyéticos durante el periodo de 2000-2005 y a los 51 restantes durante el periodo de 2010-2015. Con una mediana de seguimiento de 94 meses en el primer grupo y de 73 meses en el segundo.

En cuanto al sexo 55 eran hombres y 34 mujeres con una edad media de 59,43 años(43-73).

En cuanto al tipo de inmunoglobulinas, 51 eran productores de IgG, 17 IgA, 14 Bence Jones, 1 IgA+IgG y 3 no secretores. Aquellos que producían cadenas ligeras, 54 eran kappa y 30 lambda.

Según el estadiaje clínico de Durie-Salmon, 4 estaban es estadio I, 22 en estadio II, 37 en estadio III y en uno de los pacientes no constaba este dato.

La mediana del día que alcanzaron el injerto leucocitario se sitúa en el día +11.

6.2. Análisis de supervivencia

De los 89 pacientes seleccionados 56 han fallecido y 33 siguen vivos. Del periodo de 2000-2005 se han notificado 32 exitus y del periodo de 2010-2015, 24.

En la mayoría de los casos la causa de fallecimiento se produjo por progresión o recaída a pesar de los tratamientos de rescate, teniendo en cuenta que en estas fechas no existían criterios como en la actualidad de tratamiento de mantenimiento posTAPH.

6.2.1 Supervivencia libre de progresión

La recaída de la enfermedad con el tiempo tras TPH es la norma, si bien la aparición de progresión o recaída ha sido modulada por la situación de enfermedad preTAPH, el tratamiento de inducción más activo en el segundo periodo estudiado y los tratamientos postrasplante aun no establecidos en las fechas en estudio pero que en la actualidad se han incorporado como mantenimiento, diferenciado pacientes de alto y bajo riesgo.

En nuestro grupo quizás por la escasa diferencia en los tratamientos de inducción empleados aun en estos dos periodos, así como la falta de periodos de mantenimiento o consolidación post TAPH no se ha visto claramente reflejado con una mediana de progresión de 18 meses en el grupo de 2000-2005 frente a 21 meses en el grupo 2010-15 de manera no significativa (p-valor = 0,508) (**Fig. 7 y 8**). Esto como veremos posteriormente sí que ha sido trasladado a la supervivencia global.

6.2.2 Supervivencia global

La media de supervivencia global (SG) del grupo global fue de 97 meses y la mediana de 76 meses. La mediana de SG en el grupo 2000-2005 fue de 66 meses, mientras que en el grupo de 2010-2015 fue de 91 meses de manera significativa (p-valor = 0,007) (**Fig. 9 y 10**).

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Hemos estudiado la eficacia del tratamiento de intensificación en el mieloma múltiple en respuesta tras inducción con TAPH de cara a valorar si su uso en dos periodos de actividad, teniendo en cuenta la mejoría de los tratamientos de inducción y rescate que se han producido en este espacio temporal, ha influido en la supervivencia fundamentalmente global en nuestros enfermos.

En supervivencia libre de progresión posTAPH, quizás por la escasa representatividad entre los dos periodos del uso de nuevos tratamientos de inducción o del uso más actual de terapias de consolidación o mantenimiento postTAPH no hay un claro reflejo en mejoría, siendo de 18 meses en el grupo de 2000-2005 y de 21 meses en el grupo de 2010-2015.

En el caso de la supervivencia global es diferente, con una diferencia significativa (p -valor = 0.007) de 25 meses en la supervivencia mediana global, concordante con lo que indica el registro de TAPH en MM del grupo americano (**Figura 11**) (16), con una supervivencia a 3 años en el primer grupo del 72% frente a un 79% en el grupo más actual y una supervivencia a 5 años en el primer grupo del 59% frente a un 62% en el grupo más actual.

Esta mejoría de supervivencia en el MM en el tratamiento con TPH parece relacionarse con:

1. La eficacia de la inducción previa la trasplante y mejor respuesta previa a dicho procedimiento, obteniendo tasas de respuesta más profundas; algunas incluso con enfermedad mínima residual negativa a nivel molecular que permite ajustar los controles tras TAPH y evidenciar la evolución de la enfermedad. Menos reflejado en nuestro caso por la escasa diferencia temporal de los grupos (limitado al seguimiento a considerar en próximos estudios con periodos más actualizados).
2. La mejoría diagnóstica evidente que se ha reflejado en la diversificación de los tratamientos en relación con el riesgo de la enfermedad que se relaciona en muchos casos con patrones genéticos o moleculares además de los propiamente clínicos.

3. La mejoría a la hora de la detección de enfermedad y progresión tras los periodos postTAPH.
4. La aparición continua de nuevas terapias postTAPH tanto de consolidación o mantenimiento (menos valoradas en estas fechas) y sobre todo la capacidad de rescate de la enfermedad que se ha relacionado con los nuevos tratamientos en el segundo periodo de estudio (aparición de nuevos IMiDS, inhibidores de proteosoma, anticuerpos monoclonales o CART).
5. La mejoría con el tiempo de los tratamientos de soporte cada día más evidentes, tanto en control del dolor, las infecciones como de los eventos óseos o renales asociados a la enfermedad.

En definitiva, estamos ante una enfermedad aun incurable en la que el uso de TAPH como intensificación permanece como uno de los puntos clave de tratamiento.

La incorporación a los tratamientos de inducción de fármacos con mayor eficacia, la mejoría en las posibilidades de rescate y el apoyo de los tratamientos accesorios de soporte y la capacidad de diagnóstico molecular más ajustado al riesgo deben permitir que el uso del TPH autólogo se beneficie en una mayor capacidad a largo plazo de supervivencia global ya demostrada y sobre todo de supervivencia libre de progresión con el periodo de realización del procedimiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. San Miguel J, Rodríguez J.F. Mieloma Múltiple. En: Sanz M.A, Carreras E, editores. Manual Práctico de Hematología Clínica 2019. 6ª ed. Madrid: Antares; 2019; 27(4):419–25.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Seminars in Oncology* 2016;43:676-81
3. Castaneda O, Baz R. Multiple Myeloma Genomics - A Concise Review [Internet]. *Acta medica academica*.2019 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264433/>
4. Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma [Internet]. *Frontiers in immunology*.2019 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231360/>
5. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside [Internet]. *Blood cancer journal*.2018 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330358/>
6. Weber N. Revisión fisiopatológica, clínica y diagnóstica de mieloma múltiple. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* 2012;69:343-9.
7. Mateos MV, Rosiñol L. Mieloma Múltiple. En: Sanz M.A, Carreras E, editores. Manual Trasplante Hematopoyético 2016. 6ª ed. Madrid: Antares; 2016; 14(2):141-52.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [Internet]. *Mayo Clinic proceedings*2003 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528874/>
9. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. [Internet]. *Blood*2016 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002115/>
10. Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020;10:1-9.

11. Giralt S, Seifter E. Case-based roundtable on treatment approach for young, fit, newly diagnosed multiple myeloma patients. [Internet]. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2018 [citado 2021 may 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504298/>
12. Kaufman JL. Roundtable: How I treat a newly diagnosed patient with high-risk myeloma. [Internet]. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2019 [citado 2021 may 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808841/>
13. Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Hematoguía del Mieloma Múltiple 2020 - versión 4.1 [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://www.sehh.es/publicaciones/445-documentos/guias/1222232021>
14. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. [Internet]. Blood. 2014 [citado 2021 may 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973360>
15. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology - Wiley Online Library. 2020 [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25791>
16. D'Souza A, Zhu X. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2017;23:1417-21.
17. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer Journal. [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00359-2>
18. Rajkumar SV et al. Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2021 [acceso 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://uptodate.com/>
19. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. NEJM [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra041875>
20. Gertz MA, Ansell SM, Dingli D, Dispenzieri A, Buadi FK, Elliott MA, et al. Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative. [Internet]. Mayo Clinic proceedings. 2008

[citado 2021 may 25];Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18828972/>

21. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial.[Internet]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2019 [citado 2021 may 25];Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30653422/>

9. ANEXOS

Fig. 1: Tabla resumen de pruebas complementarias para diagnóstico de MM (1).

Estudios iniciales	
Obligatorios	Opcionales
<ul style="list-style-type: none"> — AMO — IEF sérica — IF sérica y urinaria — Niveles de Igs — Proteinuria 24 h (Bence Jones) — Cadenas ligeras libres séricas — Radiología ósea — Creatinina — Calcio — β2-microglobulina — LDH — FISH ² 	<ul style="list-style-type: none"> — BMO — RMN de columna ¹ — Fase de síntesis

Fig. 2: Clasificación de Durie Salmon

7.2. Clasificación de Durie y Salmon ^{1,2}		
Estadio I	Cumple todos los siguientes <ul style="list-style-type: none"> — Hb > 10 g/dL — Calcemia normal — Radiología normal 	<ul style="list-style-type: none"> — Bajo CM — IgG < 5 g/dL — IgA < 3 g/dL — Proteinuria BJ < 4 g c/24 h
Estadio II	No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III.	
Estadio III	Cumple \geq 1 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> — Hb < 8,5 g/dL — Calcemia > 11,5 g/dL — Lesiones óseas severas 	<ul style="list-style-type: none"> — Alto CM — IgG > 7 g/dL — IgA > 5 g/dL — Proteinuria BJ > 12 g c/24 h

Fig. 3: Índice Pronóstico Internacional (ISS)

7.3. Índice Pronóstico Internacional (ISS)	
Estadio 1:	β 2M < 3,5mg/L y albúmina > 3,5 g/Dl
Estadio 2:	No criterios de estadio 1 o 2 (β 2M 3,5 – 5,5 o albúmina < 3,5)
Estadio 3:	β 2M > 5,5 mg/dL

Fig. 4: Índice Pronóstico Internacional Revisado (ISS-R)

7.4 Índice Pronóstico Internacional revisado (R-ISS)
Estadio 1: ISS 1 o 2 en ausencia de citogenética adversa y LDH elevada
Estadio 2: no clasifica ni como R-ISS 1, ni R-ISS 3
Estadio 3: ISS 3 junto a LDH elevada o t(4;14); t(14;16); del(17p)

Fig. 5: Algoritmo terapéutico en el MM de nuevo diagnóstico

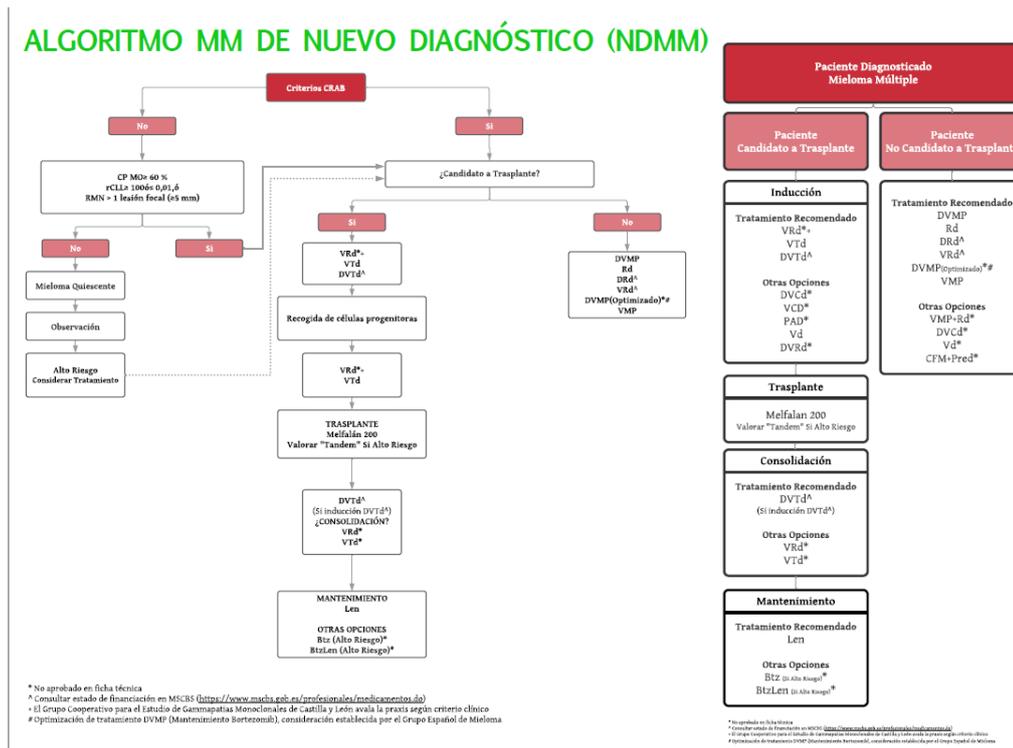


Fig. 6: Indicaciones más frecuentes de TAPH (16)

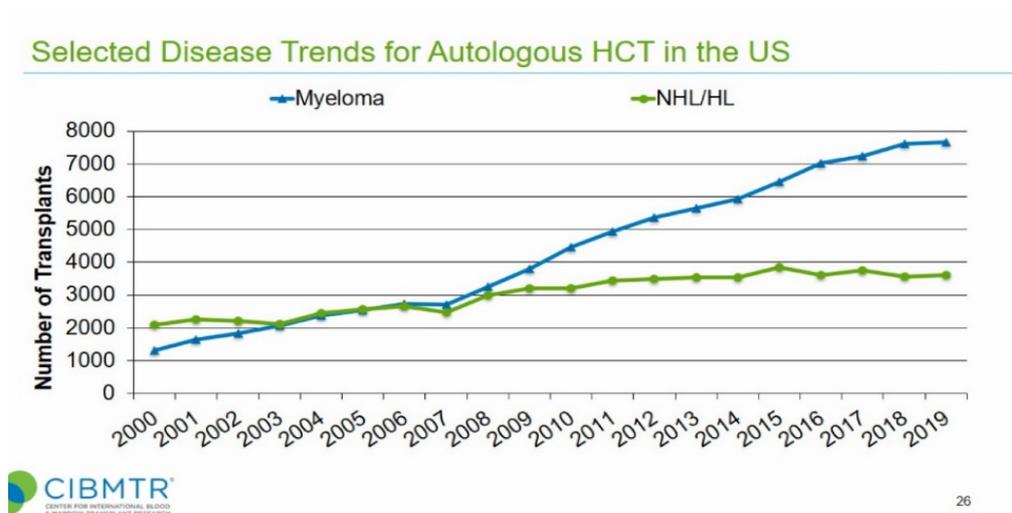


Fig. 7: Curva de Kaplan-Meier de SLP comparando ambos grupos temporales

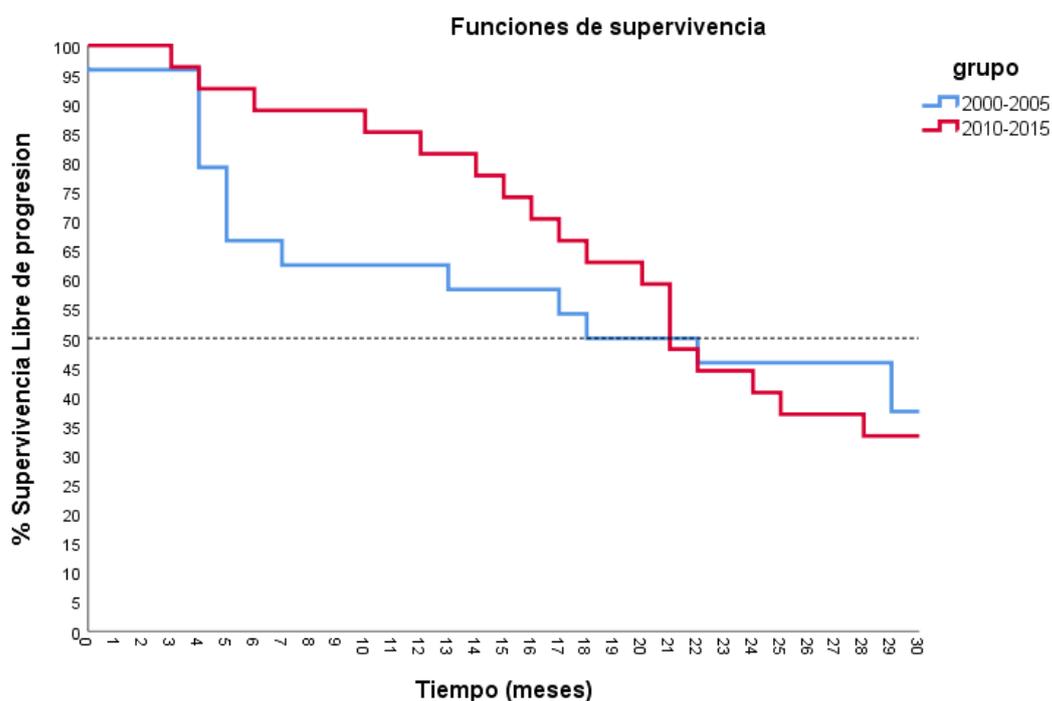


Fig. 8: Resultados estadísticos de SLP

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Grupo	Estimación n	Desv. Error	Media		Estimación n	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2000-2005	34,917	8,200	18,845	50,989	18,000	7,838	2,637	33,363
2010-2015	24,926	2,754	19,527	30,325	21,000	1,298	18,456	23,544
Global	29,627	4,140	21,513	37,742	21,000	3,060	15,002	26,998

Fig. 9: Curva de Kaplan-Meier de SG comparando ambos grupos temporales

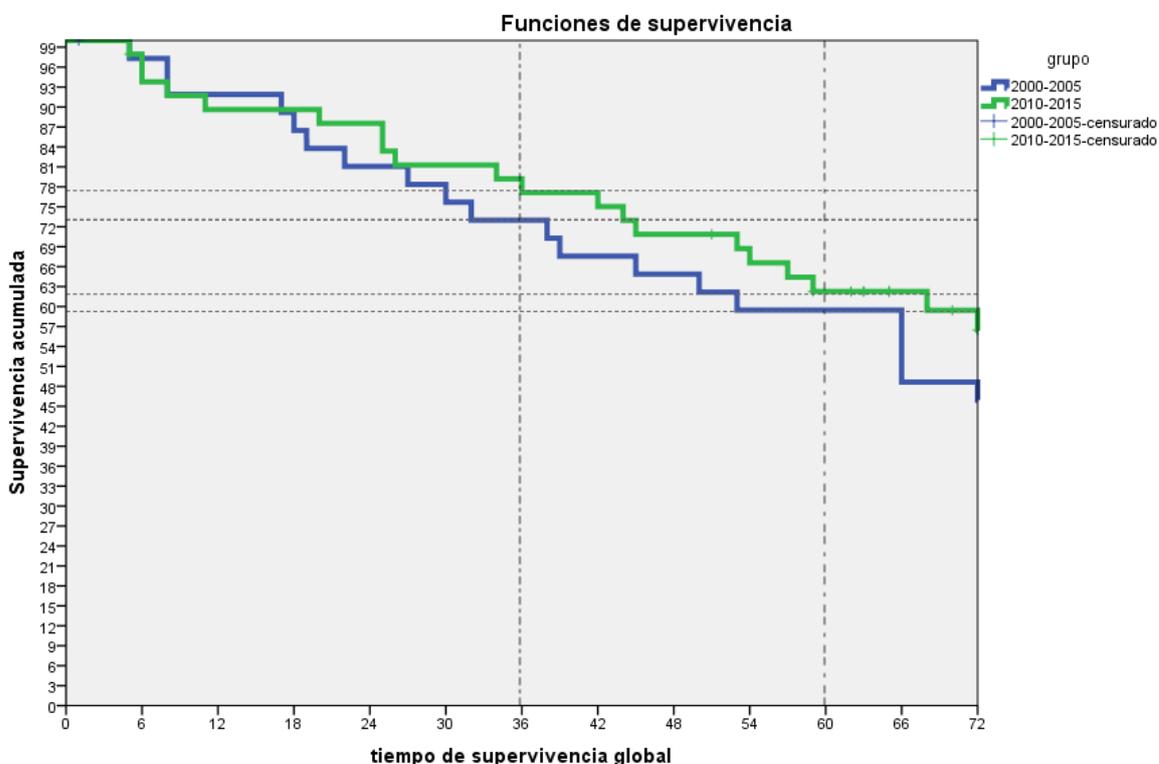
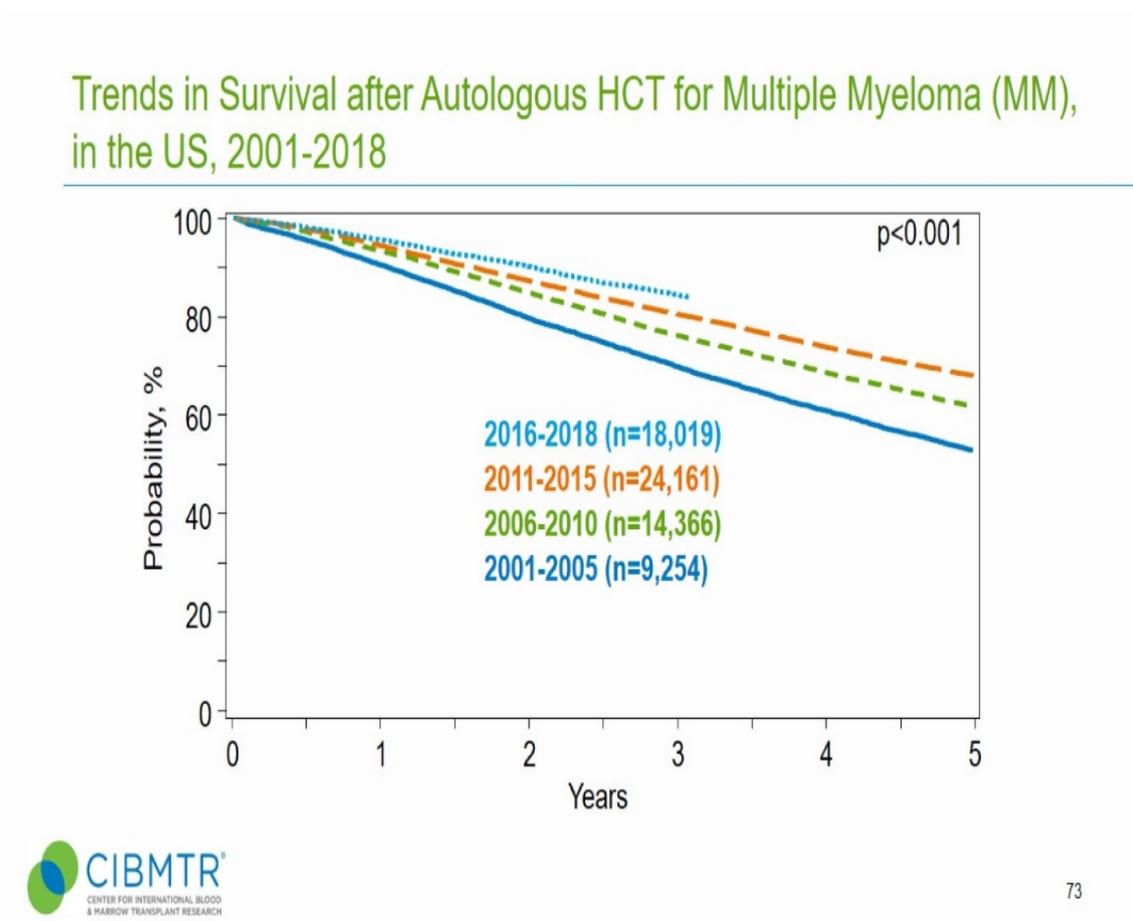


Fig. 10: Resultados estadísticos de SG.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

grupo	Estimación	Error estándar	Media		Estimación	Error estándar	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2000-2005	92,135	12,109	68,402	115,868	66,000	13,681	39,185	92,815
2010-2015	79,839	6,420	67,255	92,423	91,000	16,921	57,834	124,166
Global	97,391	9,334	79,096	115,686	76,000	13,795	48,961	103,039

Fig.11: Gráfico de SG en pacientes con MM posTAPH en EEUU del 2001 al 2018.
(16)



La supervivencia global a 3 años después de un TAPH por mieloma múltiple fue del 70% ± 1%, 76% ± 1%, 80% ± 1% y 84% ± 1% de los trasplantes que se realizaron en 2001-2005, 2006- 2010, 2011-2015 y 2016 a 2018, respectivamente.

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE CON AUTOTRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN DOS PERIODOS DE ACTIVIDAD



Autora: María Jesús Andrés Hernández
Tutor: Alberto Cantalapiedra Díez
Servicio de Hematología y Hemoterapia del HURH y HCU de Valladolid



Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que surge por una excesiva proliferación de células plasmáticas que producen de manera descontrolada inmunoglobulinas monoclonales. Se asocia a una importante morbimortalidad debido al daño de órganos diana como el riñón y los huesos.

El MM es la causa más frecuente de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) a nivel mundial y es considerado el tratamiento de elección en pacientes jóvenes (<65-70 años) y con buen estado de salud.

OBJETIVOS

- Revisar la experiencia durante los años 2000-2005 y 2010-2015 en el tratamiento del protocolo quimioterápico seguido de TAPH en el HURH y HCUV, valorando la capacidad de mejora.
- Analizar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) de la muestra, registrando el número de recaídas y exitus tras trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el que hemos incluido 89 pacientes diagnosticados de MM en el HURH y en el HCU de Valladolid, que recibieron como intensificación, tras terapia de inducción, TAPH durante dos periodos temporales diferentes, del 2000 al 2005 y del 2010 al 2015.

Se han analizado las variables a estudio recogidas en una base de datos mediante el programa IBM-SPSS Statistics 24.0 y se han empleado curvas de Kaplan-Meier para el análisis de la SG y la SLP de ambos grupos.

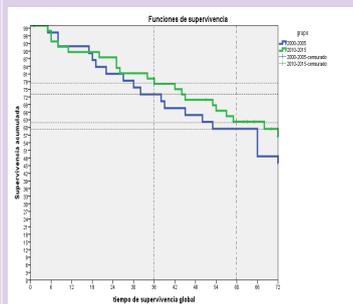
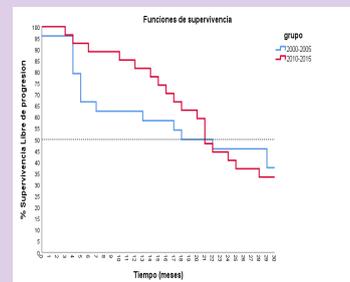
	2000-2005	2010-2015
HURH	20	27
HCU	18	24
	38	51

RESULTADOS

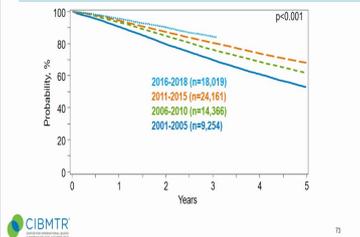
La mediana de seguimiento del grupo de 2000-2005 fue de 94 meses y de 73 meses en el grupo de 2010-2015.

Se ha obtenido una diferencia en las medianas de supervivencia global entre ambos periodos de tiempo de 25 meses (p-valor=0,007) y de 3 meses en las medianas de supervivencia libre de progresión postTAPH. (p-valor=0,508)

	SLP		SG	
	Media	Mediana	Media	Mediana
2000-2005	34,917 meses	18 meses	92,135 meses	66 meses
2010-2015	24,926 meses	21 meses	79,839	91 meses



Trends in Survival after Autologous HCT for Multiple Myeloma (MM), in the US, 2001-2018



	SG 3 AÑOS		SG 5 AÑOS	
	2000-2005	2010-2015	2000-2005	2010-2015
VALLADOLID	72%	79%	59%	62%
US	70% ± 1%	80% ± 1%	57% ± 1%	67% ± 1%

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran una clara mejoría de los tratamientos de rescate aplicados (coincidiendo con la aparición de nuevos IMiDs, inhibidores de proteosoma, anticuerpos monoclonales o CART), así como un avance de los tratamientos de soporte que se refleja en un aumento de la supervivencia global de estos pacientes.

La diferencia de periodos no parece contemplar, quizás por la escasa diferencia de años, la implicación del uso de nuevos fármacos o tratamientos en los periodos pre (inducción) o postTPH inmediatos (consolidación/mantenimiento) que se han desarrollado a partir de los últimos años (2015 en adelante) y deberían considerarse en estudios posteriores para valorar si también se acompaña de un aumento de la supervivencia libre de progresión como cabría esperar.

- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology - Wiley Online Library. 2020 [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25791>
- D'Souza A, Zhu X. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2017;23:1417-21.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. NEJM [Internet]. [citado 2021 may 25]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra041875>