

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Sobrevida en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple post TAMO

Survival in patients diagnosed with Multiple myeloma after autologous bone marrow transplant

Alumno:

Morán Lucas Ezequiel
LucasEzequiel.Moran@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

***Estrin** Marcelo Adrián*
marceloadrian.estrin@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Sobrevida en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple post TAMO

Survival in patients diagnosed with Multiple myeloma after autologous bone marrow transplant

Autores: Morán Lucas, Estrin Marcelo Adrian.

Resumen

Antecedentes: Conociéndose que aproximadamente un 10 por ciento de los tumores malignos hematológicos representan el mieloma múltiple (MM), donde dicha enfermedad se identifica por la proliferación clonal de las células plasmáticas que van a producir una inmunoglobulina monoclonal cadena pesada y/o ligera (paraproteína, M-proteina). El trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) es una de las opciones de tratamiento fundamental. El objetivo del estudio es demostrar si la sobrevida de los pacientes es superior a los 3 años luego del trasplante autólogo de médula ósea. Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, donde los datos son obtenidos a través de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del Hospital Italiano de Buenos Aires(HIBA) situado en el barrio de Almagro de CABA. Resultados: Se incluyeron un total de 101 pacientes que cumplieron los criterios, de los cuales fueron 62 (61.38%) masculinos, 39 (38.62%) femeninos). Los pacientes que no superaron los 3 años de vida post trasplante de MO autólogo fueron 7 (6.93%). Al año del trasplante se constataron 6 óbitos (5.94%); a los dos años 1 (0.99%); a los tres años 2 (1.98%); a los cuatro años 2 (1.98%); a los seis o más años 5 (5.95%), con un total de 16 (15.84%) óbitos totales. Conclusión: El trasplante de Progenitores Hematopoyéticos asegura la reconstitución del linaje medular luego de una terapia mieloablativa, logrando una disminución en la morbimortalidad. El estudio realizado puede evidenciar diferentes variables que podrían estar correlacionados con una mayor sobrevida de los pacientes; sin embargo, se detectó una gran heterogeneidad en el seguimiento de la evolución que no permite aún la traslación a la clínica.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple; Terapéutica; Trasplante Autólogo; Epidemiología; Pronóstico.

Abstract

Background: (Knowing that approximately 10 of percent of malignant hematological tumors represent multiple myeloma (MM), where said disease is identified by the clonal proliferation of plasma cells that will produce a heavy and/or light chain monoclonal immunoglobulin (paraproteina, M-protein). Hematopoietic Progenitor Cell (HPC) transplantation is one of the fundamental treatment options. The objective of the study is to demonstrate if the survival of patients is greater than 3 years after autologous bone marrow transplantation. Material and methods: Retrospective cohort study, where the data are obtained through the Electronic Medical Record (HER) of the Italian Hospital of Buenos Aires (HIBA) located in the Almagro neighborhood of CABA). Results: A total of 101 patients who met the criteria were included, of which 62 (61,38%) were male, 39 (38,62%) female. Patients who did not exceed 3 years of life post autologous BM transplant were 7 (6.93%). One year after the transplant, 6 deaths (5.94%) were confirmed; at two years 1 (0.99%); at three years 2 (1.98%); at four years 2

(1.98%); at six or more years 5 (5.95%), with a total of 16 (15.84%) total deaths. Conclusion: Hematopoietic stem cell transplantation ensures the reconstitution of the marrow lineage after myeloablative therapy, achieving a decrease in morbidity and mortality. The study carried out can show different variables that could be correlated with a greater survival of the patients; however, a great heterogeneity was detected in the follow-up of the evolution that does not yet allow translation to the clinic.

Keywords: Multiple Myeloma; Therapeutics; Transplantation Autologous; Epidemiology; Prognosis.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas que afecta de 1 a 5 cada 100000 habitantes a nivel mundial(1) caracterizada por la sustitución de la médula ósea, donde se origina el inicio de la anemia y más tarde insuficiencia general de la médula ósea, con la concomitante destrucción ósea y la formación de proteínas en la sangre y/o la orina que puede asociarse al daño de órganos finales.(2) El mieloma produce síntomas y signos clínicos mediante diversos mecanismos. La destrucción ósea ocasiona dolor en diferentes huesos, siendo más común en costillas y espalda, osteoporosis, lesiones líticas y fracturas patológicas. La hipercalcemia es común y parece mediada por el factor activador de los osteoclastos (OAF) o linfocinas similares. Las células plasmáticas malignas pueden formar tumores (plasmocitomas) que comprimen la médula espinal. La paraproteína específica del paciente, secretada por las células plasmáticas malignas es detectada mediante electroforesis o inmunoelectroforesis de las proteínas séricas o urinarias. La espiga de la IgA mayor a 2 g/dl casi siempre se debe a un mieloma.

En los Estados Unidos, durante el 2015 se diagnosticaron más de 28000 nuevos enfermos por MM, con una incidencia de muerte de alrededor de 11000 personas por la enfermedad. También se evidencio que los pacientes mayores de 65 años representaban alrededor del 85% de los casos diagnosticados y que la incidencia era dos veces mayor en negros comparados con blancos.(3)

Si bien el mieloma múltiple comienza a ser una patología cada vez más nombrada, debe diferenciarse de otras patologías como la macroglobulinemia de Waldenstrom, linfomas, y la amiloidosis, pudiendo recurrir a los criterios clásicos conocidos como CRAB (Hiperpotasemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones líticas), en donde la insuficiencia renal es la más frecuente complicación. Una buena interpretación de la patogenia de la enfermedad hace que tengamos un mejor tratamiento para estos pacientes con MM.(4)

El MM se considera una enfermedad difícil de curar, algunos pacientes con un pronóstico vital muy malo, alrededor de 2 años. Algunos autores hacen referencia a la importancia de tener una identificación del inmunofenotipo de las células normales para poder diferenciarlas de las malignas y así especificar anticuerpos para la enfermedad residual medible(MRD).(5) Cabe destacar que la MRD está siendo útil para muchas enfermedades neoplásicas malignas.(6)

Una alternativa importante en el tratamiento del Mieloma Múltiple, es el trasplante de células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica donde la reconstitución de las células de la médula se ve notoriamente beneficiada, logrando de esta manera disminuir la morbimortalidad y prolongar la esperanza de vida en estos pacientes. Los pacientes jóvenes o menor a los 70 años son considerados elegibles para un tratamiento de altas dosis de quimioterapia y luego el

*trasplante de CPH.**(7)** Es importante considerar diferentes variables favorables en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para ver la cinética del injerto que se verá reflejado también en la calidad de la obtención de las células madres por sangre periférica.**(8)** Un porcentaje de pacientes que se realizan el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pueden presentar una recaída o refractariedad al tratamiento, por lo cual podrían ser candidatos a un nuevo trasplante y así tratar de obtener una mejoría en las variables como son la leucopenia y/o plaquetopenia.**(9)** Un estudio realizado en China, intenta analizar y determinar la incidencia y mortalidad del mieloma múltiple, donde ésta enfermedad muestra un patrón heterogéneo y estima la necesidad de nuevas estrategias personalizadas en el control y prevención de la enfermedad.**(10)***

*Otro pilar fundamental es ver la toxicidad que puede ocasionar el tratamiento para la inducción de pacientes con MM diagnosticados recientemente y que son elegibles para el trasplante de células hematopoyéticas donde la Sociedad Argentina de Hematología recomiendo el uso de trillizos a base a bortezomib .**(11)***

OBJETIVOS

Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple tratados primariamente con quimioterapia ablativa para posteriormente seguir con la etapa de trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas, se utilizó una dosis mayor a 2.8 x 10^6 CD34/ Kg que se puede asociar con un beneficio en una mayor respuesta en la salida de la neutropenia con un recuento > 1500 neutrófilos al día 14 y con una salida de la plaquetopenia con un recuento mayor a 100000 en el día 30 para lograr una sobrevida mayor de 3 años.

Se realizó una evaluación para observar que efecto tienen sobre el primer objetivo en la misma población las diferentes variables que son edad, sexo, afección renal y transfusiones sanguíneas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para ésta investigación se realizó un estudio de Cohorte Retrospectivo, participando dos especialidades, el Servicio de Medicina Transfusional y la unidad de Trasplante de médula ósea de adultos en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El diseño de la presente investigación es un tipo de estudio analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo que se hizo sobre un grupo de pacientes trasplantados con CPH autólogo con diagnóstico de Mieloma Múltiple entre el 2012 y 2017. Los pacientes se aislaron en habitaciones con cámara de flujo laminar. Para comenzar se definió a la población a estudiar basados en diferentes criterios de elegibilidad los cuales detallaremos a continuación.

Criterios de Inclusión:

Se consideran que los pacientes a evaluar tengan:
▪ *Edad mayor de 30 años.*
▪ *Han recibido un tratamiento con quimioterapia ablativa anterior al trasplante.*

Criterios de Exclusión:

Fueron excluidos de la selección de pacientes para el estudio:
▪ *Pacientes que no tuviesen datos necesarios para las variables relacionadas al objetivo principal del estudio.*
▪ *Pacientes que hubiesen recibido más de un trasplante de médula.*
▪ *Pacientes con dos o más patologías neoplásicas.*

Se incluyeron también para el análisis de datos diferentes variables, que detallaremos a continuación.

• *El recuento de neutrófilos del día 14: Se estudia aquí una variable dicotómica.*
• *Recuento de plaquetas al día 30: Se estudia aquí una variable dicotómica*

Tenemos Variables relacionadas al evento:

• *Variable cualitativa, nominal y dicotómica: Sexo (Femenino y Masculino)*
• *Variable cuantitativa y discreta (Edad)*
• *Variable cuantitativa y continua: cantidad de CD 34+ que se expresa en células totales por kilogramo de peso.*
• *Recuento de Neutrófilos*
• *Recuento de Plaquetas*
• *Función renal anterior al Trasplante, valores de creatinina.*
• *Quimioterapia*

Recolección de los datos

Para la recolección de datos se utilizaron diferentes instrumentos como la Historia Clínica electrónica, la cual desde el año 2012 y hasta la actualidad, es archivada en formato digital mediante el escaneo de cada uno de los folios, incluidos los valores de resultado de laboratorio.
También los formularios de datos de pacientes individuales, a partir de los cuales se diseñó un formulario específico para este estudio. Todos los datos obtenidos fueron extraídos de forma manual e incorporados a una planilla de cálculos para simplificar la visualización y poder observar las diferencias y similitudes. Este formulario se digitaliza por medio de Excel para el desarrollo de la base de datos.

Plan de Análisis de los Datos

Se realizó una estadística descriptiva. Para la misma se tuvo en cuenta las características y la distribución de las variables y utilizamos medias y desvíos estándar, medianas y rangos o proporciones, según fue necesario.

Sesgos y Limitaciones

Al tratarse de un estudio retrospectivo pueden surgir errores de carga u omisiones de datos. La realización del estudio en un solo Servicio de Medicina Transfusional y trasplante de Médula lo cual determina que los hallazgos podrían no ser generalizables a otras unidades de trasplante pues estas podrían diferenciarse con respecto a la población de pacientes asistidos. Es posible que, al contener una población reducida, algunas asociaciones entre las variables no se puedan explicar. Puede suceder que exista alguna variable no estudiada o no conocida que modifique la fuerza de la asociación entre la variable en estudio y el evento. Para ello sería útil un estudio prospectivo e involucrar un número más grande de pacientes.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 101 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron trasplantados, de los cuales 62 (61.38%) son masculinos, 39 (38.62%) Femeninos (Figura 1). El síntoma más común durante el período de neutropenia fue la fiebre en un 84 % de los pacientes. Como profilaxis se indicó Aciclovir para el Herpes Virus. La función renal no se vio significativamente alterada en los pacientes que ingresaron al trasplante con alteración de la creatinina previa. Los pacientes que no superaron los 3 años de vida post trasplante de MO autólogo fueron 7 (6.93%). Al año del trasplante se constataron 6 óbitos (5.94%); a los dos años 1 (0.99%); a los tres años 2 (1.98%); a los cuatro años 2 (1.98%); a los seis o más años 5 (5.95%), con un total de 16 (15.84%) óbitos totales (Figura 2). No se registraron muertes durante el procedimiento de autotrasplante ni dentro de los primeros 6 meses posteriores. Existió también un total de 14 pacientes que realizaron el seguimiento clínico en la institución por aproximadamente dos años y luego regresaron a su lugar de

residencia, por lo cual no tenemos un posterior seguimiento de la sobre vida. Se evidenció que para la mayor sobre vida de los pacientes recibir una dosis mayor o igual a 2.8 x 10^6 de células CD34+, ajustado por sexo, edad e insuficiencia renal aumenta tres veces más la chance de lograr un recuento mayor de neutrófilos y plaquetas al día 14 post trasplante.



Figura 1.



Figura 2.

DISCUSIÓN

*El TAMO en pacientes con MM sigue siendo una pieza fundamental, donde se obtiene una mejor respuesta completa y sobrevida mayor. Un estudio publicado en Journal of Clinical Oncology hace hincapié en la estadificación de MM y combina el Sistema Internacional de Estadificación (ISS) con anomalías cromosómicas (CA) para tener un valor pronóstico en pacientes recientemente diagnosticados. De igual manera, la Red Europea de Mieloma incluirá la estandarización de FISH.(**12**) El estudio muestra que los pacientes trasplantados con un numero de células CD 34+ mayor a 2,8x10^6 ajustado al sexo, edad e insuficiencia renal aumenta la chance de lograr una mejor salida de la leucopenia y plaquetopenia a los 30 días post trasplante favoreciendo la sobrevida de los pacientes. Otros autores como Weaver CH and Hazelton B, han estudiado la relación entre la dosis de CD34/kg, y la respuesta en la reconstitución hematopoyética en relación con la salida en la neutropenia y el recuento de plaquetas, donde una dosis óptima de células CD34+/kg puede asegurar la rápida recuperación de neutrófilos y plaquetas. En otros estudios donde los pacientes con mieloma múltiple tuvieron una recaída o refractariedad, se pudo combinar Daratumumab con Bortezomib mejorando la tasa de supervivencia en los mismos.(**13**) La quimioterapia mieloablativa en pacientes estudiados, se suma al tratamiento con buenas expectativas según esquema requerido por los pacientes. En este estudio también se nos presentaron 14 pacientes que al volver a su lugar de residencia luego de los dos años de seguimiento por la institución, no tuvieron nuevos registros de su evolución. Por tratarse de un estudio retrospectivo y con un número de pacientes reducidos seguramente algunas asociaciones entre las variables no se pudieron explicar, por lo que un estudio prospectivo y con mayor cantidad de pacientes arrojará mayores resultados.*

CONFLICTOS DE INTERÉS

Como autor manifiesto independencia intelectual y económica para haber realizado la investigación. De esta forma los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 1 de marzo de 2008;111(5):2516-20.
2. Mateos M-V, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed

patient. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 8 de diciembre de 2017;2017(1):498-507.
3. Michels TC, Petersen KE. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mult Myeloma. 2017;95(6):12.
4. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. Int J Clin Oncol. junio de 2015;20(3):413-22.
5. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Cytometry B Clin Cytom. enero de 2016;90(1):61-72.
6. Paiva B, Puig N, Cedena M-T, Rosiñol L, Cordón L, Vidriales M-B, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 10 de marzo de 2020;38(8):784-92.
7. Moreau P, Giralt SA. Optimizing therapy for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. Leuk Res. noviembre de 2012;36:S13-8.
8. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. Blood. 15 de enero de 1995;85(2):588-96. 9. Veltri LW, Milton DR, Delgado R, Shah N, Patel K, Nieto Y, et al. Outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory multiple myeloma. Cancer. 15 de septiembre de 2017;123(18):3568-75.
10. Liu J, Liu W, Mi L, Zeng X, Cai C, Ma J, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006–2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 10 de diciembre de 2019;12(1):136.
11. Schütz NP, Ochoa P, Duarte P, Remaggi G, Yantorno S, Corzo A, et al. Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosphamide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A Retrospective Cohort Study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. Hematol Oncol. agosto de 2020;38(3):363-71.
12. Antonio Palumbo, Hervé Avet-loiseau, stefania Oliva, Henk M. Lokhorst, et al. Revised International Staging System of Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. JCO August 3, 2015.
10.1200/JCO.2015.61.2267
13. Asher Chanan-Khan, M.D., Antonio Palumbo, M.D, Katja Weisel, M.D, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl j Med 2016;375:754-66.