

# Morbimortalidad de la "Terapia Total" que incluye doble trasplante autólogo de médula ósea en mieloma múltiple

Basso AC, Cozzi J, Lein JM, Saporito G, Saslavsky J.

*Institución: CETRAMOR - Paraguay 40 Rosario - CP: 2000  
Tel/Fax 041 205507*

*Poster premiado en el XIII Congreso Argentino de Hematología.  
Villa Carlos Paz, 1997*



**ARTICULO  
ORIGINAL**

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 1: 27-30  
Enero - Abril

## INTRODUCCION

Luego de más de dos décadas de estudios intensivos de investigación clínica con diferentes esquemas de quimioterapia (QT) a dosis convencionales, el pronóstico de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) no ha mejorado (1). Así menos del 10 % adquiere una Remisión Completa (RC) (2) y la sobrevida media no se extiende más allá de 3 años sobreviviendo 10 años sólo 5% a 10%. (3)

En los últimos años han cobrado auge las QT con Altas Dosis como resultado, en parte, de la rápida recuperación hemopoyética determinado por el rescate de Stem cells Periféricos, lo que ha redundado en una reducción significativa de la mortalidad relacionada al procedimiento, la que ha caído por debajo de 5%. (4)

El reciente estudio prospectivo randomizado del Grupo Francés, que incluyó 200 ptes., comparando Trasplante Autólogo de Médula Osea (TAMO) vs QT convencional, mostró superioridad del TAMO en términos de EFS y OS.(5)

Se han reportado hasta 50 % de RC cuando las Altas Dosis se aplican antes de los 12 meses de la QT inicial. (6-7)

La posibilidad de adquirir una RC verdadera en MM, bioquímica y hematológicamente definida, impresiona el mayor paso para adquirir un control durable de la enfermedad ya que parece haber una clara correlación entre RC y larga sobrevida.

El grupo de investigadores de la Universidad de Arkansas, luego de experiencias piloto con Altas Dosis en MM refractarios y multitratados, que les permitieron

demostrar que la resistencia tumoral podía vencerse y aún conseguir la RC en esos casos, a la par de definir las variables pronósticas más importantes (8) diseñó una estrategia terapéutica con diferentes etapas de intensificación progresiva que denominó TERAPIA TOTAL (TT) (7-9) y que estaba destinada a aplicar como 1ra línea de tratamiento al diagnóstico, o a ptes. con menos de 1 año de tratados.

Presentamos en este trabajo la experiencia de nuestro Centro adoptando esta modalidad de tratamiento.

## OBJETIVOS

Evaluar la factibilidad, morbimortalidad y tolerancia de la TT para MM aplicada en nuestro Centro.

## MATERIAL Y METODO

En el período comprendido entre Julio / 94 y Julio / 96, seis ptes. con MM derivados al Centro de Trasplante de Médula Osea de Rosario (CETRAMOR), calificaron para ingresar al Protocolo de tratamiento intensivo de TT, siguiendo lineamientos del estudio iniciado en el Arkansas Cancer Research Center (ACRC) de Little Rock, conducido por B. Barlogie, S. Jagannath et al. (7)

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) MM definido como estadio III de la clasificación de Durie-Salmon o estadio II en progresión y sintomático.
- 2) Edad < de 60 años.
- 3) Menos de un año de tratamiento previo con regímenes que incluyeran Alkilantes.

- 4) No contraindicación para recibir Altas Dosis (acorde a tests de función respiratoria, cardíaca, hepática, serología, etc.)

Los 6 ptes. analizados en la presente evaluación, fueron reclutados de 9 ptes. con MM que calificaban para Altas Dosis derivados a nuestro Centro. Los 3 restantes ptes. fueron excluidos por contar con más de un año de tratamiento previo con Alkilantes y se trasplantaron siguiendo otro Protocolo.

Las características de los ptes. al ingreso se detallan en la tabla N° 1.

**Tabla N° 1 - Características de los ptes. al diagnóstico**

PTE	1	2	3	4	5	6
SEXO	Masc.	Fem.	Fem.	Masc.	Masc.	Fem.
EDAD	53	45	48	43	49	48
F. d. DIAG	1/06/92	16/09/94	1/10/94	4/11/94	5/11/95	9/03/96
ESTADIO	III	III	II	III	III	III
ISOTIPO	IgGLambda	IgA Kappa	IgA Kappa	CLVIANK	IgALambda	IgA Kappa
B2MICRO*	6mg/L	7,5 mg/L	4,1 mg/L	2,4 mg/L	6,8 mg/L	15 mg/L
L.D.H.**	400 U/L	450 U/L	380 U/L	230 U/L	520 U/L	600 U/L
PC. REAC.	+	+	+	+	+	+
P. STATUS	1	3	1	1	2	4
T. PREVIO	SI(1)	NO	NO	SI(2)	SI(3)	NO

\* Valor Normal < 2,5 mg/L

\*\* Valor Normal < 250 U/L

(1) 12 ciclos de Melfalan-Prednisona

(2) 5 ciclos de Melfalan-Prednisona - Cobaltoterapia localizada en C.Lumbar

(3) 1 ciclo de Melfalan-Prednisona

## TERAPIA TOTAL

El esquema de tratamiento denominado TT, iniciado en 1990 por el ACRC (4-7-9), consiste en una fase de inducción de remisión mediante 3 regímenes sin resistencia cruzada mutua :1) citorreducción rápida mediante 3 ciclos VAD, seguidos por 2) Altas Dosis de Ciclofosfamida(6 gr/m<sup>2</sup>) + GM-CSF(5ug/Kg) s.c. comenzando a las 24 hs como Movilización a los efectos de Recolectar Progenitores de S. Periférica en número suficiente para rescatar un Doble Trasplante (mínimo de 5 x 10<sup>6</sup> C. CD34 +)

A continuación 3) se administra un ciclo de EDHAP (Etopósido-Dexametasona-High Dose Ara-C- Platino) A todos los pacientes que no se encuentren en progresión se les ofrece un Doble Trasplante con Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> con reinfusión de los Progenitores Periféricos previamente criopreservados. El intervalo entre los 2 procedimientos no debe ser en lo posible mayor de 6 meses. A todos los ptes. se les ofrece mantenimiento con Interferon, 3 millones U/m<sup>2</sup> subcutáneos trisemanales. En los pacientes que no han alcanzado una RP de por lo menos el 75 % de la masa tumoral luego del

1er Trasplante, puede intentarse un 2do Autotrasplante con TBI + Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> o bien un Alotrasplante si poseen donante histoiéntico y califican por la edad.

En la Figura 1 se reproduce el esquema del tratamiento completo según apareciera en la publicación original de sus autores. (7)

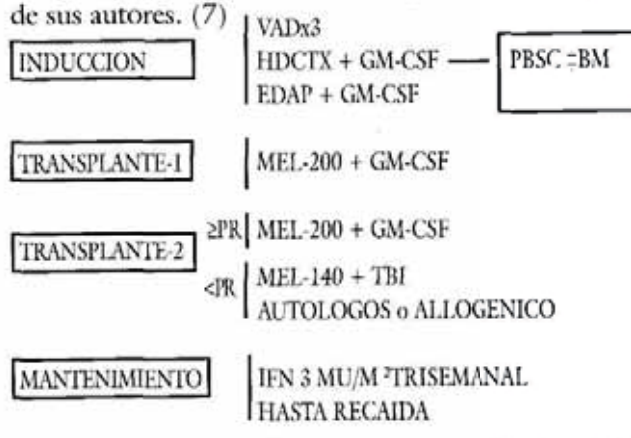


FIGURA 1 - Esquema de la TERAPIA TOTAL (7)

Se utilizó un separador celular de flujo continuo (Dideco Excell) comenzando las recolecciones tempranamente luego de superado el nadir (aprox 1000 GB x mm<sup>3</sup>) momento en que existe menor probabilidad de contaminación tumoral según estudios previos de la Escuela de Arkansas. (10) Todos los pacientes lograron el objetivo mínimo, realizándose un promedio de 5 Aféresis (rango 3-9) de 2 volémias y media.

En la Tabla N° 2 se detalla el N° de células periféricas recolectadas por Kilogramo de peso expresadas en N° de Células Mononucleares, N° de Células CD34+ y N° de Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos.

**Tabla N°2 - N° de células periféricas recolectadas**

PACIENTE	1	2	3	4	5	6
N°CMN.	7,5x10 <sup>6</sup> /kg	15,3x10 <sup>6</sup> /kg	2x10 <sup>6</sup> /kg	6,27x10 <sup>6</sup> /kg	2,9x10 <sup>6</sup> /kg	1,84x10 <sup>6</sup> /kg
N°CD34+	5,2x10 <sup>6</sup> /kg	14,3x10 <sup>6</sup> /kg	5x10 <sup>6</sup> /kg	16,3x10 <sup>6</sup> /kg	27,4x10 <sup>6</sup> /kg	11x10 <sup>6</sup> /kg
N°CFU-GM	2,9x10 <sup>6</sup> /kg	15x10 <sup>6</sup> /kg	2,59x10 <sup>6</sup> /kg	7,6x10 <sup>6</sup> /kg	15,7x10 <sup>6</sup> /kg	8,07x10 <sup>6</sup> /kg

El estado de la enfermedad de los pacientes al momento del primer TAMO se describe en la Tabla N° 3.

**Tabla N°3 - Estado de la enfermedad**

PTE	1	2	3	4	5	6
R.C.	X	X	X	X		X
R.P.					X	

La Remisión completa es definida como la desaparición de la Paraproteína en sangre periférica y de cade-

nas livianas en orina demostrado por inmunofijación y menos de 5% de infiltración Plasmocitaria de la Médula ósea.

En la etapa pre-trasplante en todos los casos se verificó la desaparición de la inmunoglobulina por inmunofijación excepto en el paciente N° 6, por lo que por lo tanto no puede considerarse un R.C. verdadera.

## RESULTADO

Durante las etapas iniciales de la TT, solo se registraron, como complicaciones dignas de mención, 3 episodios de neutropenia febril, atribuidos a infección no documentada que se resolvieron con antibioticoterapia empírica (Ceftazidime-Amicacina) y que aparecieron luego de las Altas dosis de Ciclofosfamida en los ptes. N° 2 y 5 y a continuación del EDHAP en el pte. N° 4.

Los 6 ptes. enrolados en el estudio, realizaron el 1er. Autotrasplante, consiguiendo sólo 2 completar el 2do TAMO hasta el momento del presente análisis (ptes. N° 2 y 4)

El pte. N° 1 rehusó continuar con el tratamiento luego del 1er TAMO, y los otros 3 ptes. restantes aguardan la autorización de las entidades responsables de otorgarles el subsidio para proceder con el 2do TAMO.

Todos los ptes. se encontraban en R.C. verdadera luego del 1er Autotrasplante.

Los detalles en cuanto a su recuperación hematológica y las complicaciones relacionadas al procedimiento se describen en las tablas N° 4 y 5.

**Tabla N° 4 - Recuperación hematológica y complicaciones infecciosas tempranas del primer autotrasplante**

PACIENTE	1	2	3	4	5	6
PMN 1x10/L	+12	+9	+11	+9	+9	+9
Plaquetas 25X10/L	+12	+9	+12	+9	+12	+10
Días de Internación	17	15	18	12	15	15
Días de ATB*	....	10	7	....	....	....
Días temp. >38° C	....	4	1	....	....	....
Transfusión G. Rojos	....	....	....	....	....	....
Transfusión Plaquetas**	2	1	1	1	....	....

\* Todos los ptes. recibieron como profilaxis ATB Ciprofloxacina 1,5 gr / día Penicilina G sódica 150.000 U/Kg día Fluconazol 200 mg/día Aciclovir 500 mg m2 Bactrim 150 mg / m2 / día (días -5 a -1) En caso de temp. > 38° C se iniciaba ATBterapia empírica con Vancomicina-Ceftazidima.

\*\* Por Aféresis de monodador.

**Tabla N° 5 - Recuperación hematológica y complicaciones infecciosas tempranas del segundo autotrasplante**

PACIENTE	PMN 1x10/L	Plaquetas 25x10/L	Días de Internac	Días de ATB	Días Temp. >38°C	Transfus G.Rojos	Transfus Plaquetas
2	+9	+10	14	30	1	....	2
4	+9	+9	14	....	....	....	1

## COMENTARIOS DEL 1ER AUTOTRASPLANTE

Se observó un rápido engraftment en todos los casos con una media de 10 días (rango 9-12) para alcanzar más de 1000 neutrófilos x mm<sup>3</sup> y de 11 días (rango 9-12) para superar más de 25.000 plaquetas x mm<sup>3</sup>.

Los requerimientos transfusionales fueron muy bajos, prescindiéndose de ellos en los ptes. 5 y 6.

La mayor parte de los ptes. no presentó fiebre neutropénica por lo que sólo recibió la medicación antibiótica profiláctica.

Los 2 episodios febriles de corta duración registrados en los ptes. 2 y 3, estuvieron relacionados a probable infección del catéter y se resolvieron con el esquema de antibioticoterapia empírica, sin lograrse documentación microbiológica.

Todos los pacientes presentaron mucositis que en general fue leve no pasando de grado II y ninguno requirió alimentación parenteral.

## COMENTARIOS DEL 2DO AUTOTRASPLANTE

En general los tiempos de recuperación hematológica y las necesidades de apoyo transfusional no difirieron significativamente de los registrados por los mismos ptes. en el 1er Autotrasplante.

Se observó una infección fúngica relacionada al catéter, de donde se aisló una *Cándida Parapsilosis* que debió ser tratada con Anfotericina B.

## COMPLICACIONES INFECTOLOGICAS TARDIAS

Fueron fundamentalmente virales y se observaron en los ptes. N° 2 y 5 determinados por un Herpes Zoster Intercostal, en el pte N° 1 un Herpes Simplex Genital Recidivante, y el pte. N° 6 una reactivación de CMV, manifestada por fiebre y neutropenia en el día +18 post-TAMO, y que se trató con Ganciclovir hasta la negativización de la Antigenemia.

Todos los pacientes se encuentran vivos y en Remisión Completa Continua luego de 18 a 48 meses de iniciada la TT.

## CONCLUSIONES

A pesar de tratarse de una pequeña muestra, la TT para MM, evidenció un alto grado de efectividad, con una

baja morbilidad y muy buena tolerancia en nuestra serie, por lo que creemos debiera ser el tratamiento de elección para ptes. relativamente jóvenes, con enfermedad sintomática y poco tratados previamente.

Si bien sólo un tercio de los pacientes completaron el 2do Autotrasplante, creemos que este esquema de tratamiento es factible en nuestro medio.

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** *Evaluar la morbimortalidad de la TT en 6 pacientes con MM.*

**MATERIAL:** *6 pacientes(ptes.)(total 8 TAMO) recibieron TT que consistió en 3 ciclos VAD(Vincristina-Adriamicina-Dexametasona) seguidos de ciclofosfamida 6 gr/m<sup>2</sup> y 5 ug/kg /día de GM-CSF como movilización para recolección de Stem Cells (ST), luego EDHAP: \*Etopósido-Dexametasona-Altas dosis de Ara-C y \*Platino \*en infusión continua de 4 días. Doble TAMO a continuación con Melfalan(MEL) 200 mg/m<sup>2</sup>. Al momento del 1er TAMO, 5 de 6 ptes. estaban en Remisión Completa (RC) y el pte. restante en Remisión Parcial (RP). 2 ptes completaron el doble TAMO y otros 4 un solo TAMO hasta el momento, encontrándose todos vivos y en RC.*

**RESULTADOS:** *3 episodios de neutropenia febril en las etapas iniciales de la TT. Engraftment entre el día +9 y +12 en todos los TAMO. 1 solo pte. de la rama que completó doble TAMO tuvo 2 infecciones relacionadas al catéter. Hubo otra infección probablemente relacionada al catéter en el grupo que realizó un solo TAMO.*

**CONCLUSIONES:** *Si bien la muestra es pequeña, la TT mostró baja morbilidad, 0 % de mortalidad y un alto índice de respuesta.*

## REFERENCIAS

1. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS: Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in

the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. **J Clin Oncol.** 1992; 10: 334-342.

2. Blade J, Lopez-Guillermo M, Bosch F et al: Impact of response to treatment on survival in multiple myeloma: Result in a series of 243 patients. **Br J Haematol.** 1994; 88:117.
3. Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T et al: Ten-year survival and pronostic factors in multiple myeloma. **Br J Haematol.** 1994; 87:832.
4. Jagannath S, Vesole DH, Tricot G, Crowley J, Salmon S, Barlogie B: Hemopoietic stem cell transplants for multiple myeloma. **Oncology.** 1994; 8: 89.
5. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al: High dose therapy in multiple myeloma: Final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francais du Myelome" (IFM 90). **Blood.** 1995; 86: 124a, (suppl 1, abstr).
6. Attal M, Huguet F, Schlaifer D et al: Intensive combined therapy for previously untreated aggressive myeloma. **Blood.** 1992; 79: 1130.
7. Barlogie B, Jagannath S, Vesole D, Tricot G, et al: Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. **Blood.** 1993; 82: 198a, (abstr, suppl 1).
8. Jagannath S, Barlogie B, Dicke K et al: Autologous bone marrow transplantation in multiple myeloma: identification of pronostic factors. **Blood.** 1990; 76: 1860-66.
9. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. **Blood.** 1997; 89: 789-93 Feb 1.
10. Gazit Y, Tian E, Barlogie B, et al: Differential mobilization of myeloma cells and normal hematopoietic stem cells in multiple myeloma following treatment with cyclophosphamide and GM-CSF. **Blood.** 1996; 87; 805.