

Resultados del trasplante alogénico en mieloma múltiple: experiencia del GATMO

Results of allotransplantation in multiple myeloma: the GATMO experience

Remaggi G, Palmer S, Berro M, Yantorno S, Vitriú A, García P, Orlando S, Basquiera A, Fernández Escobar N, Feldman L, Arbelbide J, Saba S, García J, Foncuberta C, Milone J, Kusminsky G, Bullorsky E y Martínez Rolón J

GATMO (Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea)
SAH (Sociedad Argentina de Hematología).

gremaggi@fundaleu.org.ar



TERAPIAS
CELULARES

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 367-370
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: mieloma,
alotrasplante,
GATMO.

Keywords: myeloma,
allotransplantation,
GATMO.

En la era de las nuevas drogas, el uso de inducción basada en inhibidores de proteasoma seguida de trasplante autólogo y subsecuentes terapias de rescate en el momento de la recaída, ha resultado en un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes con mieloma⁽¹⁾.

En los pacientes elegibles para trasplante, la secuencia típica de inducción combinando un inhibidor del proteasoma con un alquilante o un inmunomodulador y dexametasona por 3 ó 4 ciclos y luego trasplante, puede ser seguida de varias conductas: observación, segundo trasplante autólogo y mantenimiento, consolidación y mantenimiento o sólo mantenimiento. Con esta secuencia puede lograrse

remisión completa en más del 50% de los pacientes. Sin embargo, a pesar del enorme progreso en el tratamiento del mieloma múltiple, una mayoría abrumadora de pacientes recae, desarrolla resistencia a las drogas disponibles y fallece a causa de esta enfermedad.

El trasplante alogénico es una opción potencialmente curativa y tiene varias ventajas que lo hacen atractivo, en especial el hecho de ofrecer un injerto libre de enfermedad y el potencial de mantener control inmune de la misma.

A pesar de esto, su uso en el tratamiento del mieloma múltiple es controvertido, debido a los reportes históricos de alta mortalidad relacionada al proce-

dimiento⁽²⁾, recaídas luego del mismo y resultados conflictivos de los estudios prospectivos en Estados Unidos y Europa⁽³⁾.

No está claro quiénes deben someterse a un trasplante alogénico, como así tampoco el régimen acondicionante que debe ser usado y cuál es el momento en el curso de la enfermedad en el que debe ser implementado.

Muchos de los datos con los que contamos han sido obtenidos de experiencias de grupos individuales o de registros.

En el pasado, el trasplante alogénico ha sido efectuado tanto en primera línea como en pacientes recaídos.

Entre fines de los '80 y mediados de los '90 eran precedidos de acondicionamientos en general mieloablativos. De los datos obtenidos de los registros Europeo (EBMT), Internacional (IBMTR) y del Fred Hutchinson (FHCCR) se ve que la mortalidad temprana asociada al procedimiento era de alrededor del 45%, en general por infección, enfermedad de injerto contra huésped y toxicidad del régimen de tratamiento⁽⁴⁻⁶⁾. En un análisis ulterior del registro Europeo se vio que en aquellos pacientes trasplantados entre 1994 y 1998 la mortalidad había descendido al 30%, debido a una mejor selección de los pacientes (tuvieron menor mortalidad si eran trasplantados en fases más tempranas y con enfermedad sensible)⁽⁶⁾. De forma similar, la mortalidad temprana relacionada al procedimiento del IBMTR y del FHCCR fue del 40 y 49% respectivamente para esta modalidad⁽⁷⁾. La opinión de consenso fue que, si bien el trasplante alogénico mieloablativo podía ser una opción curativa o al menos lograr respuestas sostenidas, los acondicionamientos mieloablativos fueron abandonados por su elevada mortalidad.

Desde comienzos del 2000, la mayor parte de los pacientes recibió regímenes de intensidad reducida, expandiendo el número de pacientes que recibieron un trasplante alogénico⁽⁸⁻¹⁰⁾. El número también aumentó por los pacientes que recibieron el trasplante alogénico como parte del tándem auto/alo. Se vio que la sobrevida global en este último grupo de pacientes no mejoró, a pesar de reducirse la mortalidad relacionada al trasplante, debido a la mortalidad vinculada a la recaída⁽²⁾.

El uso del trasplante alogénico en primera línea como tándem post trasplante autólogo ha sido investigado por varios grupos. Por ejemplo, se ha pre-

sentado recientemente en el IMW en Nueva Delhi⁽¹¹⁾ la experiencia de uno de los grupos con mayor seguimiento, el grupo multicéntrico italiano, que trató a sus pacientes en 1ª línea con tándem autólogo-alogénico. Reportaron la evolución a largo plazo de 162 pacientes consecutivos con mieloma asignados a doble trasplante autólogo o tándem auto-alo basado exclusivamente en la disponibilidad de donante HLA idéntico relacionado. De este grupo, 80 pacientes fueron asignados al tándem auto-RIC alo y 82 al tándem auto-auto. Cincuenta y ocho pacientes en la rama auto-alo y 46 en la auto-auto completaron el esquema de tratamiento. Luego de una mediana de seguimiento de 12,2 años (7.7 - 15,4), la mediana de SG para el grupo auto-alo fue de 11,4 años contra 3,9 años en el grupo auto-auto. La SLP fue 3,6 años para el grupo auto-alo versus 1,5 para el grupo auto-auto. La mortalidad no relacionada a la recaída fue mayor en el grupo con trasplante alogénico: 17.2 versus 4.3%. Treinta y tres de los 58 pacientes que recibieron alogénico recayeron al menos una vez: 2 pacientes tuvieron una recaída bioquímica sin criterio de tratamiento y están vivos a 11 y 13 años post trasplante. Del resto, 15 pacientes fueron tratados con infusión de linfocitos, 28 con nuevas drogas, 5 con radioterapia, 10 con quimioterapia convencional y dos recibieron un segundo trasplante alogénico. La conclusión de este grupo es que, siendo el mieloma una enfermedad incurable, debe ser explorado el uso de nuevas drogas y trasplante alogénico. En la actualidad, algunos estudios clínicos contienen al trasplante alogénico como parte del tratamiento de las enfermedades de alto riesgo. En particular, los pacientes cuya mediana de supervivencia es de 24 meses⁽¹²⁾, como ocurre en los mielomas de ultra alto riesgo: aquéllos con R-ISS III, que incluye la presencia de anomalías de alto riesgo como la del17p y las t(4;14) y (14;16); algunos incluyen la amplificación del 1q.

La Sociedad Americana de Trasplante de Médula Ósea (ASBMT) establece las siguientes recomendaciones con respecto al trasplante alogénico: el trasplante alogénico mieloablativo en primera línea no está recomendado (grado A). Es apropiado estudiarlo en el contexto de trabajos de investigación en pacientes jóvenes con enfermedades de muy alto riesgo. El trasplante alogénico con dosis reducidas como parte de un tándem autólogo/alogénico no ha mostrado superioridad en la mayoría de los ensayos

clínicos, por lo que no es recomendado por encima del trasplante autólogo (grado A). Su rol en pacientes de alto riesgo requiere estudios futuros. El trasplante alogénico como rescate de pacientes recaídos no ha mostrado ser superior al trasplante autólogo y no está recomendado de rutina fuera de ensayos clínicos (grado D). Para pacientes jóvenes con un buen estado general, el trasplante alogénico puede ser considerado, idealmente dentro de estudios controlados. El rol del mantenimiento post trasplante alogénico no se encuentra establecido⁽¹³⁾.

En el año 2014 un grupo de expertos reunidos en Minnesota acordaron que el trasplante alogénico es apropiado para cualquier paciente elegible con recaída antes de los 24 meses luego de terapia inicial y trasplante autólogo, en especial para los pacientes con hallazgos de alto riesgo: citogenético adverso, enfermedad extramedular, leucemia de células plasmáticas y LDH elevada, en lo posible dentro de ensayos clínicos⁽¹⁴⁾.

Debido a la falta de beneficios consistentes con respecto a la sobrevida, tanto en pacientes de reciente diagnóstico como en recaídos, la recomendación formal para tratar de aclarar interrogantes sobre el papel del trasplante alogénico en el mieloma es incluirlo dentro de ensayos clínicos bien diseñados⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en nuestro país no contamos con ninguno disponible.

Para evaluar el papel del trasplante alogénico en Argentina, en el año 2009 analizamos en forma retrospectiva los casos de 6 unidades (Fundaleu, Hospital Británico, Hospital Italiano de La Plata, Hospital Universitario Austral, Fleming y Hospital Privado de Córdoba)⁽¹⁶⁾.

En el lapso comprendido entre marzo de 1995 y febrero de 2009, 24 pacientes (10 mujeres y 14 varones) recibieron un trasplante alogénico como parte del tratamiento de su mieloma múltiple.

La mediana de edad de los receptores fue de 47,5 años (29 a 65).

Con respecto al estado de la enfermedad previo al trasplante, 2 estaban en remisión completa, 19 en remisión parcial y 3 con progresión de la enfermedad. Catorce pacientes habían recaído luego de un trasplante autólogo y 10 recibieron trasplante alogénico como parte de la primera línea.

En 4 pacientes el trasplante fue mieloablativo (BUCy) y en los 20 restantes con intensidad reducida (en el 70% de los casos FLU MEL).

La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) fue del 37,5% (9 de los 24 pacientes). La misma fue por sepsis (4 casos), hemorragia en el SNC (3 casos) y enfermedad de injerto contra huésped aguda (2 casos). No se observó relación entre la MRT y el tipo de donante (relacionado versus no relacionado $p=0.057$), el estatus de enfermedad pre trasplante ($p=0.498$) ni la edad ($p=0.599$).

La respuesta al trasplante fue remisión completa en 12 pacientes (50%) y remisión parcial en 3 (12,5%). Un paciente recayó rápidamente post trasplante (4,2%) y en 8 (33%) no pudo ser evaluada su enfermedad por haber fallecido precozmente.

De los 12 pacientes que lograron remisión completa al momento de aquel análisis, todos se encontraban vivos a una mediana de 13 meses (6 a 169) y sólo dos recaídos: uno en remisión completa luego de infusión de linfocitos (vivo y libre de enfermedad a 11 años del trasplante) y otro en tratamiento con lenalidomida con buena respuesta.

Los tres pacientes que sobrevivieron al trasplante con enfermedad persistente fallecieron a causa de la misma.

Según Kaplan-Meier la mediana de supervivencia global fue de 27 meses y la supervivencia libre de eventos superior al 50%.

En la experiencia publicada en 2009, muchos de los pacientes no habían sido expuestos a los esquemas actuales de tratamiento. Es por eso que presentaremos la experiencia actual de 40 pacientes pertenecientes a 9 centros evaluados en forma retrospectiva entre marzo de 1995 y agosto de 2017. Según la encuesta realizada vía mail, se trata de la totalidad de pacientes que recibieron un trasplante alogénico por mieloma múltiple a la fecha en el país.

Declaración de conflictos de interés:

Foncuberta Cecilia: declara haber recibido honorarios por parte de Varifarma en concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías o asesorías. **Bullorsky Eduardo:** declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de consultorías o asesorías. **Remaggi Guillermina:** ha recibido honorarios por parte de Raffo, Varifarma, Janssen y Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. **Martínez Rolón Juliana:** ha recibido honorarios por parte de Gador y Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A y col. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 11:2516-2520.
2. Hunter HM, Peggs K, Powles R y col. Analysis of outcome following allogeneic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning –evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *Br J Haematol*. 2005; 128:496-502.
3. Dhakal B, Vesole DH y Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: is there a future? *Bone Marrow Transplantation*. 2016. Advance online publication, 4 January 2016.
4. Gahrton G, Tura S, Ljungman P y col. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *EBMTR*. *NEJM*. 1995; 13:1312-1322.
5. Gahrton G, Tura Ljungman P y col. Allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *European Group for Bone Marrow Transplantation*. *NEJM*. 1991; 325:1267-1273.
6. Gahrton G, Svensson H, Cavo M y col. Progress in allogeneic bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at EBMTR. *Br J Haematol*. 2001; 113:209-216.
7. Durie BG, Gale JP, Klein JP y col. Allogeneic transplants for multiple myeloma: an IB-MRT analysis. *Proc AM Soc Clin Oncol*. 1995; 15:405.
8. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A y col. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30:367-373.
9. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D y col. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:1628-1633.
10. Kumar S, Zhang MJ, Li P y col. Trends in allogeneic stem cells transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2011; 118:1979-1988.
11. Giaccone L, Evangelista A, Patriarca F y col. Upfront Tandem Auto- Allo Transplant in Multiple Myeloma: Long- Term Follow-Up and Impact of “New Drugs” at Relapse. *IMW*, March 1-4, 2017.
12. Avet-Loiseau H. Ultra High Risk myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010: 489-493.
13. Shah N, Callander N, Ganguly S y col. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2015; 21:1155-1166.
14. Giralt S, Garderet L, Durie B y col. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015. 21:2039-2051.
15. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D y col. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010. 28:4521-4530.
16. Remaggi G, Milone G, Bullorsky E y col. “Experiencia con trasplante alogénico en mieloma múltiple”. XIX Congreso Argentino de Hematología -V Congreso de Enfermería Hematológica y V Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo, Mar del Plata, 11 al 14 de Noviembre de 2009.