

# Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso

Martha Alvarado-Ibarra  
Ena Marcela Ramos-León  
Manuel López-Hernández  
Santa Maricela Ortiz-Zepeda  
José Luis Álvarez-Vera

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

## RESUMEN

**Antecedentes:** los resultados en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales (TACHP) con acondicionamiento con melfalán endovenoso están ampliamente documentados; sin embargo, al no contar con la presentación endovenosa en nuestro medio, es necesario conocer los resultados de esquemas alternos en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

**Objetivo:** conocer la supervivencia global y libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales con esquemas alternos al melfalán endovenoso atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

**Pacientes y métodos:** estudio observacional, descriptivo, longitudinal, comparativo, retrospectivo y retrolectivo, en el que se incluyeron pacientes de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de mieloma múltiple incluidos en el programa de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales y sometidos al procedimiento en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre de enero de 2000 a mayo de 2014.

**Resultados:** se evaluaron 36 pacientes con mieloma múltiple incluidos en el programa de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante fue de 15.5 meses (6-39 meses). El 58% recibió esquemas de acondicionamiento basados en melfalán oral y 42% basados en busulfán. El injerto mieloide fue más temprano (mediana de 12 días) en el grupo melfalán ( $p=0.04$ ). La progresión se observó en 7 pacientes (2 en el grupo melfalán y 5 en el grupo busulfán). La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) ocurrió en su totalidad en el grupo de busulfán ( $p=0.002$ ). La supervivencia libre de progresión no se alcanzó en el grupo melfalán, mientras que en el grupo busulfán fue de 96 meses ( $p=0.77$ ). La mediana de la supervivencia global en el grupo melfalán no se alcanzó, mientras en el grupo busulfán fue de 106 meses ( $p=.016$ ). La toxicidad fue mayor en el grupo busulfán en esquemas combinados con etopósido con mucositis severa en 55% de los casos.

Recibido: 6 de mayo 2015

Aceptado: 14 de agosto 2015

**Correspondencia:** Dra. Martha Alvarado Ibarra  
Gerifalcos manzana 71, lote 860  
54182 Tlalnepantla, Estado de México, México  
normoblasto@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Ramos-León EM, López-Hernández M, Ortiz-Zepeda SM, Álvarez-Vera JL. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso. Rev Hematol Mex 2015;16:198-209.

**Conclusiones:** a pesar de que melfalán endovenoso es a la fecha el tratamiento estándar preferido para acondicionamiento en trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales en pacientes con mieloma múltiple, la administración de melfalán oral ofrece resultados alentadores porque a un seguimiento de 55 meses, sólo se documentaron dos progresiones a 12 y 27 meses en nuestra población; sin embargo, es necesario un mayor tiempo de seguimiento para generar conclusiones sólidas. A pesar de la alta toxicidad observada en el grupo busulfán, hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global. La mortalidad relacionada con el tratamiento en nuestro servicio es comparable con los resultados informados en la bibliografía. No se encontró asociación entre las variables estudiadas y la progresión de la enfermedad. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante tampoco tuvo efecto.

**Palabras clave:** mieloma múltiple, trasplante autólogo, melfalán, acondicionamiento.

## Survival free of progression and overall survival in patients with multiple myeloma submitted to autologous hematopoietic stem cells transplantation with schemes of conditioning alternative to endovenous melphalan

### ABSTRACT

**Background:** Results in patients with multiple myeloma submitted to autologous hematopoietic stem pluripotential cells transplantation with conditioning with endovenous melphalan is widely documented; however, due to the endovenous presentation is not available in our media, it is necessary to know the results of alternative schemes about overall survival and survival free of progression.

**Objective:** To know the overall survival and survival free of progression in patients with multiple myeloma submitted to autologous hematopoietic stem pluripotential cells transplantation with alternative schemes to endovenous melphalan attended at Hematology Service of National Medical Center 20 de Noviembre, Mexico City.

**Patients and method:** An observational, descriptive, cross-sectional, comparative, retrospective and retrolective study including patients 18-65 years old with diagnosis of multiple myeloma included in the program of autologous hematopoietic stem pluripotential cells transplantation and submitted to the procedure at Hematology Service of National Medical Center 20 de Noviembre, Mexico City from January 2000 to May 2014.

**Results:** 36 patients with multiple myeloma included in the program of autologous hematopoietic stem pluripotential cells transplantation were assessed. Mean time since diagnosis to transplantation was of 15.5 months (6-39 months); 58% received schemes of conditioning based on oral melphalan and 42%, based on busulphan. Myeloid graft was earlier (mean: 12 days) in group melphalan ( $p=0.04$ ). Progression was observed in 7 days (2 in group melphalan and 5 in group busulphan). All mortality related to transplantation occurred in the group of busulphan ( $p=0.002$ ). Survival free of progression was not reached in group of melphalan, while in group of busulphan it was of 96 months ( $p=0.77$ ). Mean overall survival in group of melphalan was not reached, while in group of busulphan it was of 106 months ( $p=.016$ ). Toxicity was higher in group of busulphan in combined schemes with etoposide with severe mucositis in 55% of cases.

**Conclusions:** Despite of endovenous melphalan is to date the standard treatment preferred for conditioning in autologous hematopoietic stem pluripotential cells transplantation in patients with multiple myeloma, administration of oral melphalan offers encouraging results because at a follow-up of 55 months, only two progressions were documented at 12 and 27 months in our population; however, it is necessary a higher time of follow-up to generate solid conclusions. Despite the high toxicity observed in the group of busulphan, there was a significant difference about overall survival. Mortality related to treatment in our service is comparable to the results informed in literature. There was not found relation among variables studied and progression of the disease. Time between diagnosis and transplantation neither had effect.

**Key words:** multiple myeloma, autologous transplantation, melphalan, conditioning.

## ANTECEDENTES

El primer paso en la introducción del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales ocurrió gracias a estudios *in vitro* que mostraron un efecto dosis-dependiente de las células de mieloma a melfalán. El potencial de superar la resistencia con altas dosis de melfalán se exploró posteriormente *in vivo*; 27% de pacientes no tratados, alcanzaron RC, lo que se tradujo en mejoría en cuanto a prolongación de la supervivencia global, aunque con altos índices de mortalidad relacionada con el tratamiento. Con la finalidad de reducir la duración de las citopenias secundarias, se introdujo el rescate con células madre autólogas, inicialmente para casos de resis-

tencia o recaída y posteriormente, en pacientes de diagnóstico reciente. La demostración formal de la superioridad del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales en términos de respuesta, duración de la respuesta y supervivencia global se obtuvo de dos estudios con distribución al azar; el primero, el grupo Francés para el Estudio de Mieloma Múltiple (IFM) y el segundo del *Medical Research Council* (MRC).<sup>1</sup> Además del beneficio clínico ofrecido por el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, recientemente se observó mejoría en los resultados terapéuticos con la administración de fármacos novedosos, como talidomida, lenalidomida y bortezomib, que son activos contra células plasmáticas neo-

plásicas a la vez que inciden en el microambiente hematopoyético medular. Estos fármacos se han estudiado como tratamiento de inducción previo a trasplante en pacientes de diagnóstico reciente con la intención de intensificar la respuesta y mejorar los resultados. Se han estudiado múltiples combinaciones de estos nuevos agentes, con altos índices de respuesta completa y muy buena respuesta parcial, lo que ha llevado a su integración en los tratamientos de inducción y ha generado la necesidad de redefinir los criterios y el tiempo en el que debe realizarse el trasplante, así como los beneficios del procedimiento en el mantenimiento con estos tratamientos, especialmente en pacientes con respuesta.

Se han realizado estudios prospectivos para evaluar la eficacia del trasplante en términos de respuesta completa, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, así como mortalidad relacionada con el tratamiento. Los intervalos van de 17-44.5%, 25-42 meses, 47.8-67 meses y 3-5%, respectivamente. Sin embargo, sólo dos estudios, el Estudio Intergrupal Francés (FIS) y Británico (MRC VII) demostraron ventaja en la supervivencia con trasplante. El estudio francés demostró una supervivencia global media de 57 vs 37 meses y el británico, 54.1 vs 42.3 meses de trasplante respecto al tratamiento convencional. El estudio español (PETHEMA) demostró mejoría en los índices de RC (30 vs 11%) con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales comparado con quimioterapia convencional, pero no mejoría en la supervivencia global (61 vs 66 meses).<sup>2</sup>

En cuanto a la modalidad de uso de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, refiriéndose a su uso como tratamiento o no de rescate, un estudio con distribución al azar del grupo francés<sup>3</sup> demostró resultados comparables en términos de supervivencia en pacientes sometidos a trasplante temprano o de rescate (64.4 vs 64 meses). Estos resultados se obtuvieron previo

a la introducción de talidomida, bortezomib y lenalidomida.

La estrategia de tratamiento utilizada más comúnmente en la actualidad consiste en la administración de quimioterapia de inducción seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales en pacientes aptos para recibirla.

Diversos estudios demostraron mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) y mejoría en la calidad de vida de pacientes que se sometieron a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales de manera temprana en el curso de la enfermedad, en comparación con los pacientes trasplantados como terapia de rescate al momento de la recaída.<sup>4</sup>

Respecto al tipo de acondicionamiento, melfalán endovenoso, solo o combinado con irradiación corporal total (ICT) es el esquema más prescrito en trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales en pacientes con mieloma múltiple. Cuando se combina con irradiación corporal total se reduce la dosis de MFL a 140 mg/m<sup>2</sup>; sin embargo, este esquema produce mayor mortalidad relacionada con el tratamiento sin ningún beneficio en el índice de respuestas,<sup>5</sup> por lo que hoy día el esquema más aceptado es MFL endovenoso (200 mg/m<sup>2</sup>). En México y en la mayor parte de Latinoamérica no existe hasta la fecha MFL en esa presentación y en pocos centros se tiene disponible la irradiación corporal total, por lo que se necesitan esquemas basados en MFL oral en combinación con BCNU (carmustina) y etopósido (BEM) o, bien, recurrir a la ciclofosfamida, busulfán y etopósido (BETO).<sup>6</sup> La complicación más frecuente asociada con estos esquemas ha sido la infecciosa, con incidencia reportada, incluso, en 42%, además de mucositis (grados III-IV en 32%). La mediana de supervivencia libre de enfermedad se reporta de 20 meses y la mediana de supervivencia global, de 34 meses.

El objetivo de este trabajo es conocer la supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple, sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales con esquemas alternos a melfalán endovenoso.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, comparativo, retrospectivo y retrolectivo, en el que se incluyeron pacientes de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de mieloma múltiple del programa de a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales y sometidos al procedimiento en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de enero de 2000 a mayo de 2014.

Todos los pacientes recibieron tratamientos de inducción con:

### SITAL:

- Melfalán, 0.25 mg/kg/día VO (días 1 a 4), cada 4 semanas (18 ciclos)
- Prednisona, 60 mg/m<sup>2</sup> SC/día (días 1 a 4), cada 4 semanas (18 ciclos)
- Talidomida, 200 mg/día (continuo)

### BORDOX:

- Bortezomib, 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC IV, 2 veces por semana (semanas 1, 2, 4 y 5)
- Doxorrubicina, 30 mg/m<sup>2</sup> SC IV, una vez por semana (semanas 1 y 4)
- Dexametasona, 40 mg IV, 2 veces por semana (semanas 1, 2, 4 y 5)

### BORCIC

- Bortezomib, 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC IV, 2 veces por semana (semanas 1, 2, 4 y 5)

- Ciclofosfamida, 300 mg/m<sup>2</sup> SC IV, una vez por semana (semanas 1 y 4)
- Dexametasona, 40 mg IV, 2 veces por semana (semanas 1, 2, 4 y 5)

Todos los pacientes ingresados al programa de trasplante reunieron los siguientes criterios:

- Aspirado de médula ósea <5% CP
- Sin plasmocitoma nuevo
- Perfil de inmunoglobulinas normal
- Electroforesis de proteínas en suero sin pico monoclonal.
- Relación de cadenas ligeras kappa y lambda 2:1
- Biopsia de hueso negativa a infiltración
- Pruebas de función respiratoria normales
- Ecocardiograma con FeVI > 50%
- Serie ósea metastásica sin nuevas lesiones
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas mayor a 50 mL/min.

Se revisaron los expedientes clínicos, electrónicos y las carpetas de seguimiento de cada paciente propias del servicio, para obtener los siguientes datos: sexo, edad, Karnofsky, tipo de mieloma múltiple, fecha de diagnóstico de mieloma múltiple, estadio Durie-Salmon e ISS (*International Staging System*) al diagnóstico, lesiones líticas y daño renal, tratamiento inicial, fecha del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, tipo de acondicionamiento y grado de toxicidad asociada, tiempo de injerto mieloide y plaquetario, mortalidad relacionada con el tratamiento, tratamiento de mantenimiento, tiempo de progresión y estado actual en términos de supervivencia global.

De acuerdo con la normatividad del Instituto y del servicio de Hematología, los pacientes que fueron enviados para trasplante exclusivamente se

contrarrefirieron a su lugar de origen después de un año del procedimiento. Todos estos pacientes se localizaron vía telefónica para conocer si estaban en remisión, con quimioterapia, progresión o defunción con la finalidad de actualizar su estado de salud que permitiera conocer los beneficios reales del programa de trasplante. De tal manera que los resultados analizados en este trabajo están actualizados hasta octubre de 2014.

Los esquemas de acondicionamiento fueron: BETO, BUMEL, BUCY y BORMEL.

Del año 2000 a 2009, el esquema protocolizado en el Servicio de Hematología fue BETO. BUMEL y BUCY se utilizaron como esquemas alternos en ausencia de etopósido. A partir de 2010, todos los pacientes se trasplantaron con BORMEL debido a la adquisición de bortezomib en el Instituto.

Con fines de análisis dividimos a los pacientes en dos grupos: grupo 1: melfalán, grupo 2: busulfán.

### **Esquemas de acondicionamiento**

#### **BETO**

- Busulfán, 1 mg/kg VO cada 6 h (días -7 a -4)
- Etopósido, 40 mg/kg IV (día -3)

#### **BUMEL**

- Busulfán, 3.2 mg/kg/día IV (días -5 a -3)
- Melfalán, 140 mg/m<sup>2</sup> SC/día VO (día -2)

#### **BORMEL**

- Melfalán, 200 mg/m<sup>2</sup> SC/día VO (días -5 a -2)
- Bortezomib, 1.3 mg/m<sup>2</sup> SC IV, 2 veces por semana (días -11, -8, -4 y -1)

- Dexametasona, 40 mg/día IV (días -11, -8, -4 y -1)

#### **BUCY**

- Busulfán, 1 mg/kg VO cada 6 h (días -8 a -5)
- Ciclofosfamida, 60 mg/kg/día IV (días -4 a -3)

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS versión 21. Las variables nominales se expresaron por frecuencia y proporciones. Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central y dispersión. Se efectuó análisis de varianza con modelo de *efectos fijos* para examinar las variables que pudieran afectar sólo a la media. Se analizó la relación entre variables de naturaleza cualitativa mediante tablas de contingencia. El análisis de sobrevida se realizó mediante curvas de Kaplan y Meier y para la comparación de curvas de sobrevida con prueba de log-rank. Valores de p menores de 0.05 fueron considerados con significancia estadística.

### **RESULTADOS**

Se incluyeron 36 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales a partir del primer trasplante en enero de 2000 a mayo de 2014; 19 eran hombres y 17 mujeres, con mediana de edad de 51 años. De acuerdo con la inmunoglobulina involucrada, 25 pacientes fueron de tipo IgG (69%), 4 IgA (11%) y 7 no secretor (19%), en este último grupo se incluyeron tres pacientes con mieloma de cadenas ligeras. El estadio Durie-Salmon I, II y III fue de 17, 25 y 58%, respectivamente; el ISS fue de 36, 36 y 28% en estadios I, II y III, respectivamente. La mediana en pico monoclonal fue de 1,255 mg/dL; la mediana

de hemoglobina y calcio fueron de 12.2 g/dL y 9.0 mg/dL, respectivamente. El daño renal se documentó de manera inicial en cuatro pacientes (11%). Las medianas para  $\beta$ 2 microglobulina y albúmina fueron de 0.6 y 3.7 mg/dL, respectivamente. La mediana de PCR fue de 2.15 mg/L, las lesiones líticas se observaron en 28 pacientes (78%). El tratamiento inicial previo al trasplante fue: SITAL en 13 (36%), esquemas basados en bortezomib (con ciclofosfamida o doxorubicina) en 19 (53%), VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona) en 3 (8%) y poliquimioterapia en 1 (3%). Cuadro 1.

Los esquemas de acondicionamientos analizados fueron los vigentes al momento del trasplante y acorde con la disponibilidad de los medicamentos en el Servicio. BETO: 11 (30%), BORMEL: 21 (58%), BUMEL: 2 (6%) y BUCY: 2 (6%). Para fines comparativos del estudio, los

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes. TAMO

Dato	Resultado
Edad, años (mediana)	51 (34-64)
Sexo M/F (n=)	19/17
Tipo de mieloma IgG, IgA, NS (%)	70/11/19
Pico monoclonal, mg/dL (mediana)	1,255 (278-6,900)
Durie-Salmon I, II, III (%)	17/25/58
Daño renal, creatinina >2 mg/dL (%)	11
ISS I, II, III (%)	36/36/28
Lesiones líticas $\geq$ 3 (%)	78
Hemoglobina, g/dL (mediana)	12.2 (6.4-16.3)
$\beta$ 2 microglobulina, mg/L (mediana)	0.65 (0.1-16.0)
PCR, mg/L (mediana)	2.1 (0.7-155)
Albúmina, mg/dL (mediana)	3.7 (1.9-4.9)
LDH, U/L (mediana)	163 (29-352)
Calcio, mg/dL (mediana)	9 (7.8-13.9)
<b>Tratamiento inicial, %</b>	
SITAL	36
Esquemas basados en bortezomib	53
VAD	8
Poliquimioterapia	3

ISS: *International Staging System*; PCR: proteína C reactiva; LDH: deshidrogenasa láctica; SITAL: melfalán/prednisona/talidomida; VAD: vincristina/doxorubicina/dexametasona.

pacientes se dividieron en dos grupos según si el esquema contenía melfalán o busulfán. Así, el primer grupo (melfalán) se conformó con 21 pacientes (58%) y el segundo grupo (busulfán), con 15 (42%).

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante fue de 15.5 meses (6-39 meses). La mediana de células mononucleares infundidas fue de  $3.0 \times 10^8$ /kg, y se requirieron de dos cosechas en promedio (Cuadro 2).

Las características basales por grupo se describen en el Cuadro 3.

Al analizar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante, la mediana fue de 17 meses en el grupo melfalán y de 14 meses en el grupo busulfán. El injerto mieloide se documentó a los 12 días en el primer grupo y a los 15 días en el segundo ( $p=0.04$ ). El injerto plaquetario ocurrió a los 13 y 17 días, respectivamente ( $p=0.01$ ).

No hubo diferencia estadísticamente significativa al evaluar la toxicidad gastrointestinal por grupo de tratamiento. Se documentó diferencia significativa con mayor toxicidad por mucositis grado-III/IV en los pacientes que recibieron acondicionamiento basado en busulfán ( $p=0.003$ ); también se encontró mayor incidencia de muerte relacionada con el tratamiento en el mismo gru-

**Cuadro 2.** Datos relacionados con el trasplante

Dato	Resultado
Células mononucleares infundidas, $\times 10^8$ /kg (mediana)	3.0
Cosechas, n	2
Tiempo diagnóstico-trasplante, meses (mediana)	15.5 (6-39)
Acondicionamiento, n (%)	
Grupo melfalán	21 (58)
Grupo busulfán	15 (42)

**Cuadro 3.** Características basales por grupo de acondicionamiento. TAMO

Dato	Melfalán (n=21)	Busulfán (n=15)	p
Edad, años (mediana)	54 (36-64)	47 (34-60)	0.12
Sexo M/F (n)	10/11	9/6	0.46
Tipo de mieloma IgG, IgA, NS (%)	62/9/29	80/13/7	0.37
Pico monoclonal, mg/dL (mediana)	1,240 (278-6,900)	1,390 (574-3,600)	0.41
Durie-Salmon I, II, III (%)	19/14/67	13/40/47	0.21
Daño renal, creatinina >2 mg/dL (n)	3	1	0.47
ISS I, II, III (%)	33/38/29	40/33/27	0.91
Lesiones líticas ≥3 (n=)	15	13	0.25
Hemoglobina, g/dL (mediana)	12.5 (9.0-16.3)	12 (6.4-15.1)	0.54
b2 microglobulina, mg/L (mediana)	0.5 (0.1-16)	0.8 (0.2-4.3)	0.42
PCR, mg/L (mediana)	2.3 (0.8-25.7)	2 (0.7-155)	0.22
Albúmina, mg/dL (mediana)	3.8 (2.5-4.7)	3.5 (1.9-4.9)	0.62
LDH, U/L (mediana)	168 (109-282)	154 (29-352)	0.42
Calcio, mg/dL (mediana)	9.0 (7.8-13.9)	9 (8.0-10.8)	0.28
<b>Tratamiento inicial (n)</b>			
SITAL	5	8	
Esquemas basados en bortezomib	16	3	0.87
VAD	0	3	
Poliquimioterapia	0	1	

LDH: deshidrogenasa láctica; SITAL: melfalán/prednisona/talidomida; VAD: vincristina/doxorubicina/dexametasona.

po (p=0.002). Las causas de defunción fueron dos infecciosas y una hemorrágica. En el grupo melfalán se documentaron dos progresiones a 12 y 27 meses y en el grupo busulfán hubo cinco, con mediana de progresión de 59 meses (8-96 meses). Cuadro 4

Al analizar los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión, no así en la supervivencia global (p=0.016). Figuras 1 y 2.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en todos los pacientes; se encontraron medianas de 96 y 106 meses, respectivamente (Figuras 3 y 4).

En total, a la fecha continúan vivos 28 pacientes (94% en remisión y 6% que progresaron y se encuentran con enfermedad estable).

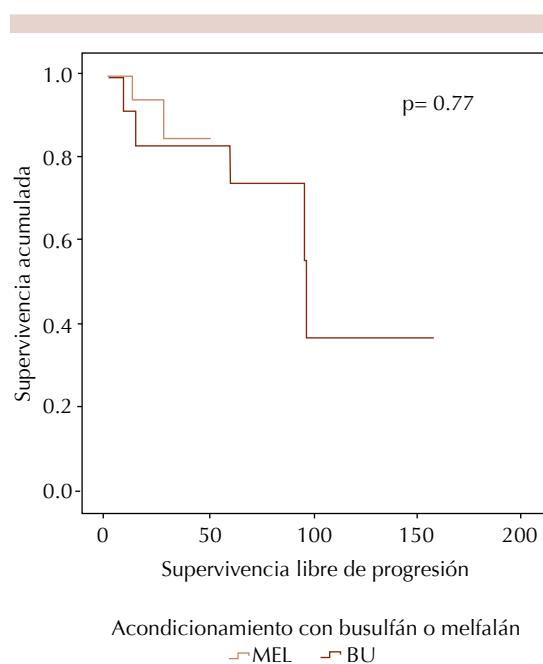
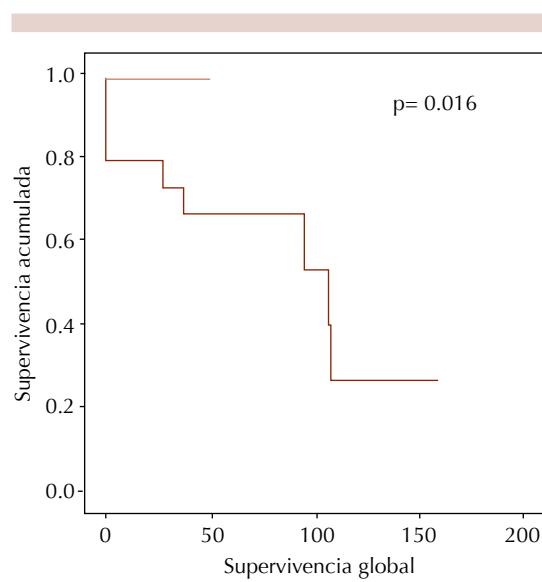
Por normas internas de la institución, 61% de los casos se contrarrefirieron a su unidad de envío; 11 pacientes (39%) continúan en seguimiento en el servicio.

## DISCUSIÓN

El tratamiento del mieloma múltiple con quimioterapia seguido de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales como consolidación, es el patrón de referencia. Se han desarrollado numerosos esquemas de acondicionamiento en búsqueda de mejorar las respuestas, disminuir la toxicidad y obtener beneficio en cuanto a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. A la fecha, el más prescrito se basa en melfalán endovenoso (BU-MEL). Hasta el momento no existen estudios con distribución al azar que comparan los diferentes regímenes y muchos datos sugieren que ninguno

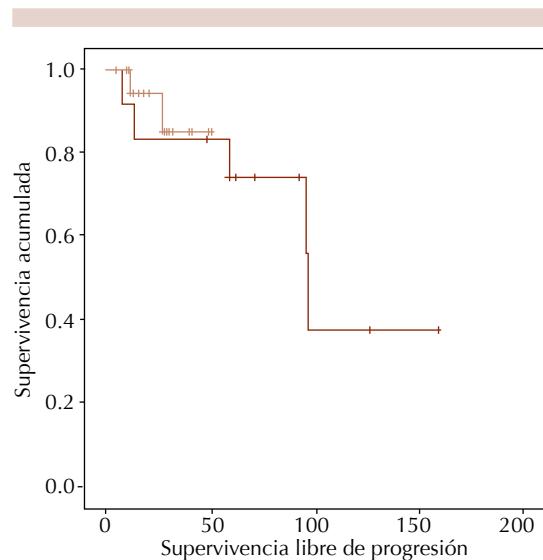
**Cuadro 4.** Resultados postrasplante

Dato	Melfalán (n=21)	Busulfán (n=15)	p
Tiempo del diagnóstico al trasplante, meses (mediana)	17 (6-29)	14 (8-39)	0.18
Tiempo de injerto mieloide, días (mediana)	12 (9-18)	15 (12-21)	0.04
Tiempo de injerto plaquetario, días (mediana)	13 (9-23)	17 (12-21)	0.01
Toxicidad gastrointestinal, n (%)			
Ninguna	2 (10)	3 (20)	0.5
Grado 1-2	19 (90)	11 (73)	
Grado 3-4	0	1 (7)	
Mucositis, n (%)			
Grado 1-2	10 (47)	5 (33)	0.003
Grado 3-4	0	10 (67)	
Enfermedad venooclusiva hepática, n (%)	0	1	-
Muerte relacionada con el tratamiento, n (%)	0	3 (14)	0.002
Progresión, n (%)	2 (9)	5 (33)	0.8

**Figura 1.** Supervivencia libre de progresión.**Figura 2.** Supervivencia global.

de ellos es superior a los demás en términos de supervivencia libre de progresión y global.<sup>9,10</sup> Se ha estudiado de manera retrospectiva la seguridad y eficacia de las presentaciones oral y endovenosa,

sin encontrarse beneficio excepto en los pacientes trasplantados en remisión completa de la enfermedad. Al no contar con la presentación endovenosa, fue necesario evaluar los resultados con la presen-

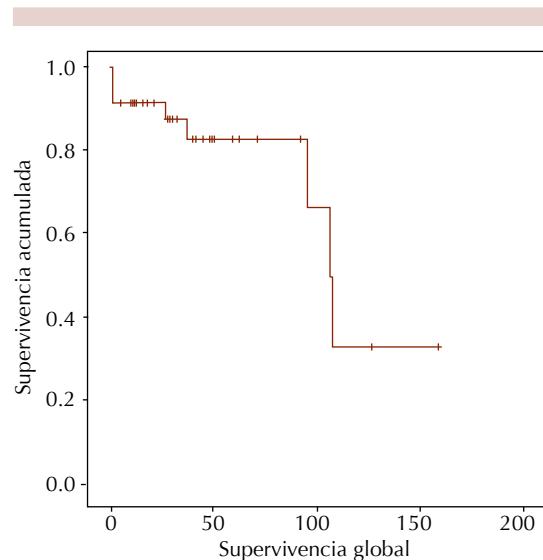


**Figura 3.** Supervivencia libre de progresión.

tación oral y compararlo con los diversos esquemas alternos existentes en nuestro servicio.<sup>11-13</sup>

Los resultados muestran claramente menor toxicidad asociada con melfalán oral en comparación con busulfán; como la bibliografía lo establece, este último asociado con daño hepático, que se documentó en un caso de enfermedad hepática venoclusiva, aunque la mayor frecuencia de toxicidad la representó la mucositis. Los esquemas de busulfán en combinación con etopósido prescritos de manera inicial en el servicio fueron muy intensivos y con toxicidad agregada, principalmente gastrointestinal y particularmente en el caso de mucositis severa (que afectó a más de la mitad de los pacientes en este estudio), lo que obligó a rediseñar los protocolos de acondicionamiento con los que contamos hasta la fecha.

La mortalidad relacionada con el tratamiento ocurrió en pacientes que recibieron acondicionamiento con busulfán con significación estadística ( $p=0.002$ ) aunque sin influencia pronóstica con factores directamente relaciona-



**Figura 4.** Supervivencia global.

dos, como la edad, el sexo, el tipo de mieloma, el pico monoclonal al diagnóstico, el estadio Durie-Salmon, la existencia de daño renal, lesiones líticas, citopenias, marcadores de carga tumoral y el tratamiento inicialmente prescrito. La mortalidad relacionada con el tratamiento documentada en la bibliografía en pacientes que reciben acondicionamiento con esquemas basados en busulfán es comparable con la encontrada en este estudio (8.4 vs 8%),<sup>11,12,14</sup> aunque, como ya se comentó, con mayor incidencia de mucositis severa ( $p=0.003$ ).

En cuanto a los aspectos centrales del estudio, la supervivencia libre de progresión ocurrió sin significación estadística para los grupos ( $p=0.77$ ); en nuestro grupo fue mayor al promedio reportado en trabajos previos (96 vs 24-36 meses)<sup>12</sup> y sin relación alguna con las variables estudiadas.

Se sabe de los mejores resultados con la administración de melfalán endovenoso en comparación con la presentación oral; sin embargo, también es conocida la mayor mortalidad relacionada con el tratamiento combinado sin beneficio en

las respuestas obtenidas. La supervivencia libre de progresión por grupos es claramente menor con la administración de melfalán (21 vs 96 meses), aunque el tiempo de seguimiento no es comparable porque bortezomib se introdujo al servicio a partir de 2008.

El tratamiento de inducción seguido inmediatamente de TACPH se asocia con menor toxicidad y supervivencia libre de progresión, en comparación con trasplantes realizados en etapas tardías o ante progresión de la enfermedad como tratamiento de rescate. En este estudio, sin embargo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante no tuvo valor estadísticamente significativo, como se refiere en la bibliografía mundial.

En una de las primeras revisiones realizadas en México a largo plazo de pacientes trasplantados con melfalán endovenoso y de manera temprana se demostró no sólo disminución de las infecciones al ser trasplantes ambulatorios, sino aumento de la supervivencia cuando se comparó con la quimioterapia estándar de la época que incluía talidomida.<sup>15</sup>

El tratamiento de mantenimiento tampoco fue un factor de peso en la progresión de la enfermedad; esto a pesar del beneficio demostrado con la administración de agentes novedosos.

Con estos resultados podría pensarse que los esquemas de acondicionamiento basados en busulfán son más eficaces, por retraso en la progresión de la enfermedad, pero con mayor toxicidad. Los acondicionamientos con melfalán oral en TACPH de pacientes con mieloma múltiple hasta el momento han mostrado baja toxicidad; sin embargo, con supervivencia libre de progresión inferior y sin relevancia para la supervivencia global.

En publicaciones nacionales se ha encontrado importante mejoría en la supervivencia libre de

progresión y supervivencia global en pacientes que han tenido la oportunidad de tener acceso a esta modalidad terapéutica, particularmente cuando se usa con melfalán endovenoso, así lo demuestran los resultados de la Clínica Ruiz, con supervivencia global en trasplantes autólogos de 60% en un seguimiento a 200 meses; estos mismos autores demostraron que en los pacientes trasplantados con la mejor respuesta obtenida, el tiempo a la progresión era mayor.<sup>15,16</sup>

En otro trabajo encabezado por el grupo de Puebla se encontró que al administrar acondicionamientos con melfalán endovenoso, la supervivencia global en un seguimiento de 14 años con 26 pacientes incluidos fue de 80% y se corroboró que el tiempo de injerto de plaquetas y de neutrófilos fue similar a lo reportado en otros estudios; de manera interesante, también encontraron incremento en el grado de respuesta completa postrasplante de 35 a 61%; es decir, pacientes que fueron sometidos a trasplante con respuesta parcial o muy buena respuesta parcial tuvieron mayor oportunidad de alcanzar respuesta completa y, por tanto, mantenerse sin progresión.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de que melfalán endovenoso es, a la fecha, el tratamiento estándar preferido para acondicionamiento en TACPH en pacientes con mieloma múltiple, la administración de melfalán oral ofrece resultados alentadores y no son desdeñables en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global porque a un seguimiento de 55 meses, sólo se documentaron dos progresiones a 12 y 27 meses en nuestra población. Sin embargo, a pesar de la alta toxicidad observada en el grupo busulfán, hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global. La muerte relacionada con el tratamiento en nuestro servicio es comparable con los resultados informados en la bibliografía.

No se encontró asociación entre las variables estudiadas y la progresión de la enfermedad. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante tampoco tuvo efecto.

## REFERENCIAS

1. Yemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277-300.
2. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: An analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. Blood 2008;111:4039-4047.
3. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996;335:91-97.
4. Wang M, Delasalle K, Thomas S. Complete remission represents the major surrogate marker of long term survival in multiple myeloma. Blood 2006;108:123a-124a.
5. Combination chemotherapy *versus* melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6633 patients from 27 randomized trials. Mieloma Trialist. Collaborative group. J Clin Oncol 1998;16:3832-3842.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875-1883.
7. Bladé J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, et al. High-dose therapy intensification compared with continue standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood 2005;106:3755-3759.
8. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:29-37.
9. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998;92:3131-3136.
10. Moreau P, Facon T, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patient with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. Blood 2002;99:731-735.
11. Cogle CR, Moreb JS, Leather HL. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Am J Hematol 2003;73:169-175.
12. Vela-Ojeda J, et al. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. Rev Invest Clin 2005;57:305-313.
13. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. Br J Haematol 2000;109:138-147.
14. Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. The Oncologist 2013;18:611-618.
15. López Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Argüelles G. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autólogo mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple? Experiencia de una sola Institución en México. Medicina Universitaria 2008;10:187-189.
16. Zamora Ortiz G, Velázquez Sánchez de Cima S, Hernández Reyes J, Vargas Espinosa J, Ruiz Delgado G, Ruiz Argüelles G. 20 años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruiz de Puebla, México. Rev Hematol Mex 2013;14:63-90.
17. López Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Arguelles G. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. Bone Marrow Transplantation 2009;44:1-5.