

Nuevos paradigmas en el trasplante autólogo para tratamiento del mieloma múltiple*

New paradigms in the autologous transplant for treatment of multiple myeloma.

Enrique Gómez-Morales

Resumen

El mieloma múltiple es una enfermedad incurable que se caracteriza por la proliferación anormal de células plasmáticas. En las guías mexicanas de mieloma múltiple, se estima que representa 4 a 8% de los padecimientos hematológicos y 90% ocurre en mayores de 50 años. En esta revisión se abordarán aspectos primordiales que conlleva el abordaje del paciente con mieloma múltiple que es apto para trasplante, desde la perspectiva clínica a la ética y económica.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; trasplante autólogo; enfermedad mínima residual; farmacoeconómico.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is an incurable disease, characterized by abnormal proliferation of plasma cells. In the Mexican guidelines of multiple myeloma, it is estimated that it represents 4-8% of the haematological ailments and 90% occurs in people older than 50 years. Through this review, we will address key points that involve the approach of the patient with multiple myeloma that is a candidate for transplantation, from the clinical perspective to the ethical and financial.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Autologous transplant; Minimal residual disease; Pharmacoeconomic.

* Presentado en el Simposio del LX Congreso Nacional de Hematología, 24-28 de abril de 2019. Chihuahua, Chihuahua, México.
Coordinación de Trasplante de Células Hematopoyéticas, Centro Médico Naval, Ciudad de México, México.

Recibido: 19 de marzo 2019

Aceptado: 25 de marzo 2019

Correspondencia

Enrique Gómez Morales
enricogom57@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Morales E. Nuevos paradigmas en el trasplante autólogo para tratamiento del mieloma múltiple. Hematol Méx. 2019 abril-junio;20(2):106-111. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3099>

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una enfermedad incurable que se caracteriza por la proliferación anormal de células plasmáticas. En México, de acuerdo con el Observatorio Mundial del Cáncer 2018,¹ la incidencia es de 1642 casos nuevos (0.9%), los decesos de 1387 (1.8%) y prevalencia a cinco años de 3812 en todas las edades. En las guías mexicanas de mieloma múltiple, se estima que representa 4 a 8% de los padecimientos hematológicos y 90% ocurre en mayores de 50 años.^{2,3}

Los nuevos paradigmas incluyen: comportamiento epidemiológico, variables clínicas, terapéuticas, económicas y éticas: edad, comorbilidad, etapa de la enfermedad y riesgo citogenético, la respuesta a tratamiento con enfermedad mínima residual, el mayor uso de recursos hospitalarios y ambulatorios, los protocolos de tratamiento, el manejo y prevención de complicaciones por toxicidad e infecciosas y la toxicidad financiera, ante una gama cada vez más alta de fármacos de alto costo, con metas definidas como la supervivencia y la calidad de vida, que se visualizan en los distintos contextos del paciente, del médico y del tercer pagador, que en ocasiones representan dilemas éticos para la decisión.³⁻¹⁸

Aspectos generales

Por ser una enfermedad adquirida, relacionada con exposición ambiental a tóxicos,⁴⁻⁶ afecta a cualquier género y grupo etario, se estima que 9.6% de los enfermos con mieloma múltiple son menores de 40 años,⁷ 20% menores de 50 años y la media de edad es de 63 años, en edad productiva familiar, laboral y social.⁵⁻⁸ Se comprobó que la edad no es un factor de mal pronóstico para el trasplante autólogo cuando se comparan menores de 50 años (89 pacientes) *versus* mayores de 70 años (105 pacientes); la supervivencia libre de progresión al año fue de

62% y de 58% con supervivencia global a un año de 92 *versus* 85%. El alto riesgo citogenético es factor de pronóstico adverso, aunque otros grupos tienen resultados menos favorables en pacientes mayores de 65 años.⁸⁻¹¹

Aspectos clínicos

El curso clínico es asintomático, en promedio de 58 meses, es común que la enfermedad afecte a personas con comorbilidad, son factores de pronóstico adverso la desnutrición, el sobrepeso que ocurre en 12% y la obesidad en 21%.^{4,5,12-14}

El mieloma múltiple es una enfermedad heterogénea, con curso heterogéneo y se ha propuesto iniciar intervención terapéutica cuando la enfermedad es sintomática, lo que ocurre en 87% de los pacientes; sin embargo, se ha postulado tratar la enfermedad asintomática; el curso de tratamiento prolongado, con eventos adversos y costos innecesarios, es motivo de debate.⁴⁻⁶

Con mejor conocimiento de la enfermedad, se han establecido criterios de riesgo clínico y citogenético (35% de alto riesgo) y como factor favorable lograr respuesta terapéutica con enfermedad mínima residual negativa, con supervivencia libre de progresión de 87% a tres años premantenimiento *versus* 63% con enfermedad mínima residual positiva y de 92 *versus* 64% posmantenimiento, respectivamente. Para obtener estos resultados se plantean protocolos de tratamiento combinado con tres o cuatro fármacos y que los procedimientos de trasplante deban ser retardados hasta lograr la enfermedad mínima residual negativa.¹⁵⁻²¹

Aspectos terapéuticos

Con base en la gama tan amplia de protocolos con tres o cuatro medicamentos, se discute el beneficio marginal de la eficacia de los ensayos

clínicos con los medicamentos de la misma familia, diferencias entre inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) y de inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) junto con esteroides y con o sin un anticuerpo monoclonal como daratumumab.^{15,18-22}

Estos tratamientos condicionan el uso de cuidados médicos hospitalarios y ambulatorios prolongados de causas complejas: amplio rango de complicaciones relacionadas con el tumor, el tratamiento para su control y las secuelas de la enfermedad y de otras comorbilidades, lo que hace difícil atribuir claramente el efecto adverso de algún medicamento. Los eventos adversos, por tanto, deben ser interpretados en el contexto de las complicaciones de la enfermedad, de la interacción de la combinación de medicamentos y de las medidas de soporte y profilácticas aplicadas. Por tanto, el manejo preventivo y terapéutico de complicaciones infecciosas y de toxicidad aguda al tratamiento amerita cuidados especiales. En cuanto a complicaciones infecciosas, debe considerarse la evaluación del riesgo de infección, el manejo del riesgo y la profilaxis, los criterios para el manejo de reemplazamiento con inmunoglobulina intravenosa y el esquema de vacunación antiviral y antibacteriano recomendado. En relación con la toxicidad, deben considerarse los eventos adversos agudos, su prevención, así como las guías de vigilancia y manejo de eventos adversos a mediano y largo plazos, entre los que se incluyen complicaciones tromboembólicas, insuficiencia medular tóxica, neuropatía periférica, calambres musculares y epilepsia, reacciones severas de la piel, diarrea, toxicidad renal, toxicidad cardíaca y vascular, reacciones relacionadas con la infusión, segundas neoplasias, como mielodisplasia, leucemia y teratogenicidad, lo que genera alto costo de los cuidados integrales y del manejo multidisciplinario.²²⁻²⁶

Aspectos económicos

Los costos por quimioterapia antes del año 2000 eran de 5000 a 10,000 dólares, a partir de 2012 los costos son superiores a 100,000 dólares. Existe la controversia entre la correlación de precios y beneficios, cuando se mide con base en la supervivencia y calidad de vida. Más aún, cuando de 5 a 8 fármacos probados tienen la misma indicación, la competencia nunca se basa en el precio. Muchos neoplasias son incurables y cada fármaco suele generar resistencia y pierde su efecto después de un periodo.²⁷⁻²⁹

Desde 2012, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos aprobó 28 fármacos para tratar enfermedades hematológicas malignas, con reducción en la mortalidad de 20% en tres décadas. Sin embargo, el mejor tratamiento del cáncer aumentó los gastos en cuidados de salud de 125 mil millones de dólares en 2010 a una proyección de 173 mil millones de dólares para 2020. Estos resultados se enfocan al criterio de valor en el centro. El “valor” como referencia al tratamiento del cáncer difiere sustancialmente desde las perspectivas del paciente, el médico y de la aseguradora, pagador o ambos, con diferente peso adicional por mejorar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, la conveniencia del tratamiento, los efectos adversos y costos. En mieloma múltiple la supervivencia estimada a cinco años mejoró de 34% en el año 2000 a 50% en 2012, con costo promedio de 145,000 dólares *versus* 48,000 dólares con quimioterapia, para una diferencia en la eficacia de 16%; además, la continuidad de la terapia en mieloma múltiple fue de 10% hace 15 años a más de 60% para 2014.²⁷⁻²⁹

De los estudios fármaco-económicos realizados, 76% son de la industria farmacéutica, refieren relación costo-efectividad menor a 50,000 dólares por años de vida ajustados por calidad (QALY) en 73% y menos de 100,000 dólares por QALY

en 86%. Las variables que influyen en estos resultados son los costos del mercado, costos por país y la definición de costo-efectividad sobre el estándar de la enfermedad. En mieloma múltiple la mejoría con las terapias nuevas son de 230,000 dólares por QALY.²⁷⁻²⁹

Plan integral de atención de un paciente con mieloma múltiple apto para trasplante

Adecuación de los protocolos de atención con base en evaluación de riesgo: a) relacionadas con el paciente, como obesidad, antecedente de trombosis venos profunda, colocación de un catéter venoso a permanencia, comorbilidades, trastornos de la coagulación o trombosis, procedimientos quirúrgicos. b) Relacionadas con el mieloma, como la actividad tumoral, hiperviscosidad, factores relacionados con medicamentos de soporte y eritropoyetina. c) Relacionadas con el tratamiento del mieloma con esteroides, inmunomoduladores, antracíclicos y quimioterapia combinada, así como al trasplante. El trasplante autólogo en estudios de metanálisis demostró mejorar la profundidad de la respuesta y reducir en 25% el riesgo de progresión o muerte.^{19,22}

Con base en este contexto heterogéneo de la enfermedad, en un sistema de salud complejo y con multitud de variables por Institución, deberá definirse el mejor abordaje con base en los recursos de infraestructura la planeación del protocolo de trasplante. Las opciones incluyen el trasplante autólogo, el trasplante doble y el trasplante alogénico de intensidad reducida.^{19,22,30-32}

Se considera que cerca de 44% de los pacientes con mieloma múltiple son aptos para trasplante de células hematopoyéticas, pero solo 62 a 70% se realizan el procedimiento, las principales causas para no acceder son la edad, las comorbilidades, el fracaso para la movilización de células mononucleares, la elección del paciente, la muerte temprana y la falta de recursos

financieros. Se ha documentado que los mayores de 66 años no tienen buen soporte para tratamiento en comparación con los menores de 66 años, con razón de momios de 2.3 *versus* 14.4, lo que influye directamente en la supervivencia global.^{19,22,23,30-33}

El primer reto es definir el momento del trasplante, en etapa temprana de la enfermedad después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia combinada de inducción, para planear el esquema de movilización y colección de células mononucleares. Los esquemas pueden incluir: a) si hay remisión completa, movilización con filgrastim, b) con enfermedad mínima residual positiva la combinación de quimioterapia con ciclofosfamida y filgrastim o en la recuperación posterior a un ciclo del esquema de inducción y c) cuando hay daño en la hematopoyesis, la combinación de filgrastim con plerixafor. La colección de células mononucleares debe realizarse de sangre periférica movilizada, cuando el conteo de células CD34+ sea mayor de 10/ μ L. Los protocolos de colección por aféresis varían de acuerdo con la máquina, se recomienda una dosis de 2.5 a 3 veces el volumen sanguíneo total para lograr la máxima eficiencia de colección. Es conveniente vigilar con dosis de gran volumen los eventos adversos que pueden incluir hipocalcemia, trastornos de los electrolitos, trombocitopenia y prolongación de los tiempos de coagulación. La decisión de mantener en refrigeración las células mononucleares por 48 a 72 horas debe basarse en estudios de viabilidad celular posalmacenamiento y en su caso se recomienda la criopreservación de las células mononucleares con DMSO a 10%, que tiene la ventaja de permitir la recuperación del paciente de la aféresis, tener el control de calidad de las células mononucleares criopreservadas, con dosis de células, viabilidad, cultivos bacteriológicos y cultivos clonogénicos, también dan la oportunidad de programar el trasplante en un segundo tiempo.^{21,22,30-36}

El trasplante es un procedimiento recomendado por guías clínicas del EBMT, ASBMT, NCCN, NMDP, debe ser planeado de acuerdo con los resultados del protocolo de elegibilidad: el estado orgánico del paciente, comorbilidad y riesgos de complicaciones de toxicidad e infección y estadio de la enfermedad. Con base en la infraestructura acreditada del centro puede realizarse trasplante de células hematopoyéticas ambulatorio (si cuenta con atención extrahospitalaria de enfermería, farmacia, soporte transfusional a domicilio, recomendado para pacientes con buen estado general, en remisión y sin riesgos adicionales) o en forma hospitalaria (cuando el paciente tiene factores de riesgo o la institución no cuenta con los cuidados de atención ambulatoria). El régimen de acondicionamiento se prescribe con base en las condiciones de riesgo: estándar con melfalán 200 mg/m² vía endovenosa, en alto riesgo las opciones son busulfán/melfalán, melfalán/bortezomib o un trasplante doble. En situación de muy alto riesgo, se prefiere un trasplante alogénico de intensidad reducida, si hay donador compatible. Con protocolo de prevención de toxicidad órgano-específica y de infección, soporte de la hematopoyesis y en su caso nutrición parenteral. Se evaluarán los riesgos específicos en geriatría, como apto, intermedio o frágil y los riesgos de complicaciones infecciosas graves en neutropenia y fiebre con la escala MASCC y el índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas. En un centro acreditado las probabilidades de mortalidad a los 100 días son menores de 2%.³⁰⁻³⁶

Los resultados del trasplante suelen estar relacionados con la experiencia del Centro y las factores de pronóstico predominantes son el riesgo citogenético y la respuesta al tratamiento previo. La terapia de mantenimiento debe indicarse después del tercer mes del trasplante, con alguna de las opciones recomendadas (talidomida, bortezomib o lenalidomida), de acuerdo con la tolerancia y riesgo, en ocasiones con esteroides en dosis bajas. Las complicaciones infecciosas

oportunistas pueden manifestarse en el segundo año del trasplante y a largo plazo el riesgo de segunda neoplasia hematológica postrasplante de células hematopoyéticas autólogo es de 4% a 10 años y por tumores sólidos es de 3%.

CONCLUSIÓN

El mieloma múltiple es una enfermedad con tratamiento en rápida evolución, con un gasto catastrófico para el paciente y la institución o aseguradora (o ambas); la recomendación es valorar con base en la ganancia en salud documentada por la supervivencia libre de progresión y calidad de vida, lo que se convierte en buen valor por dinero, con un dilema ético en cuanto al acceso y disponibilidad. Por tanto, el costo y el valor deben quedar como metas en el ensayo clínico, con un extremo rigor científico, con el propósito de ser garantía de la responsabilidad social, evitando toxicidad financiera y gastos, valorado por externos a la industria farmacéutica, por los conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. México- Global cancer Observatory. gco.iarc.fr/today/data/factsheets/.../484-mexico-fact-sheets.pdf
2. CENETEC Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de MM. México. Secretaría de Salud 2010. <http://cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
3. Alvarado Ibarra M, Alvarez Vera JL, Anaya Cuellar I, De la Peña Celaya A, García Fernandez L, Hernández Ruíz y col. Primer Consenso nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332.
4. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2016;25:871-879.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Sem Oncol* 2016;43:676-681.
6. Damlaj M, Fakih RE, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Reviews* 2019;33:63-73.
7. Yanamandra U, Saini N, Chauhan P, Sharma T, Khadwal A, Prakash G, et al. AYA-myeloma: Real world, single center experience over last 5 years. *J Adolescent and Young Adult Oncology* 2018; <https://doi.org/10.1089/jayao.2017.0034>

8. Dhakal B, Nelson A, Guru Murthy GS, Fraser R, Eastwood D, Hamadani M, et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: effect of age. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2017;17(3):165-172.
9. Huang Li-W, Bacon W, Cirrincione C, Peterson B, Long G, Rizzieri D, et al. Efficacy and safety of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in seniors versus younger adults with diagnosed multiple myeloma. *Hematol. Oncol* 2017;35(4):752-759.
10. Marini C, Maia T, Bergantin R, Pires J, Aguiar E, Guimarães JE, et al. Real life data on safety and efficacy of autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2019;98:369-379.
11. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an international Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:3100-3104.
12. Birmann BM, Andreotti G, De Roos AJ, Camp NJ, Chiu BCH, Spinelli JJ, et al. Young adult and usual adult body mass index and multiple myeloma risk: A pool analysis in the International Multiple Myeloma Consortium (IMMC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(6):876-85.
13. González Svatetz CA, Gofay Arnó A. Obesidad y cáncer: "las amistades peligrosas". *Med Clin (Barc)* 2015;145(1):24-30.
14. Masarwi M, DeSchiffart A, Ham J, Reagan MR. Multiple myeloma and fatty acid metabolism. *JBM Plus (WOA)* 2019;3(3):E10173. DOI:10.1002/JBM4.10173
15. Ahn IE, Mailankody S. Controversies in multiple myeloma: Evidence-based update. *Sem Oncol* 2016;43:666-675.
16. Mailankody S, Korde N, Lesokhin A, Lendavai N, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12:1286-1295.
17. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of a minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3059-3068.
18. Oriol A, Motlló C. Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)* 2014;143(6):268-274.
19. Sekine L, Klarmann-Ziegelmann P, Manica D, daFonte Pithan C, Sosnoski M, Daudt Morais V, et al. Frontline treatment for transplant eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta analysis. *Hematol Oncol* 2019;37:62-74.
20. García Quetglas E, Aranza Perea JR, Lecumberri Viallamediana R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad. *Med Clin (Barc)* 2008;130(16):626-635.
21. Braunstein M, Niesvizky R. Deferring autologous stem cell transplantation for consolidation on minimal residual disease in multiple myeloma. *Sem Oncol* 2016;43:709-711.
22. Bergin K, McQuilten Z, Moore E, Wood E, Spencer A. Myeloma in the real world: What is really happening? *Clin Lymphoma Myeloma & Leukemia* 2016;17(3):133-144.
23. Puyade M, Defossez G, Guilhot F, Leleu X, Ingrand P. Age-related health care disparities in multiple myeloma. *Hematol Oncol* 2018;36:224-231.
24. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus based recommendations. *Bloods Rev* 2019;34:84-94.
25. Ludwig H, Delforge M, Facon T, Einsele H, Gay F, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European myeloma network. *Leukemia* 2017, 18 de diciembre: doi:10.1038/leu.2017.353.
26. Torrent A, Ferrá C, Morgades M, Jimenez MJ, Sancho JM Vives S y col. Segundas neoplasias en pacientes adultos receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Med Clin (Barc)* 2018;150(11):421-427.
27. Fojo T. The high cost of ignorance in oncology. *Sem Oncol* 2016;43:623-624.
28. Allen PB, Flowers CR. Balancing patient value and payer cost in hematologic malignancies: can it be done? *Expert Rev Pharmacoeconomic Outcome Res* 2018;18(2):123-126.
29. Kantarjian H, Rajkumar SV. Why are cancer drugs so expensive in the United States and what are the solutions? *Mayo Clin Proc* 2015;90(4):500-5004.
30. Shah N, Cornelison AM, Saliba R, Ahmed S, Nieto YL, Bashir Q, et al. Inpatient vs outpatient autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Eur J Hematol* 2017;99:532-535.
31. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, Bladé J, de la Serna J, Alegres A, 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.
32. Bashir Q, Tall PF, Milton DR, Fox PS, Kawedia JD, Kebriaei P, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Hematol* 2019, 03; https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30023-7
33. Veltri L, Cumpston A, Shillingburg A, Wen S, Luo J, Leadmon S, et al. Hematopoietic progenitor cell mobilization with "just in time" plerixafor approach is a cost effective alternative to routine plerixafor use. *Cytotherapy* 2015;17(12):1785-1792.
34. Afifi S, Adel NG, Devlin S, Duck E, Vanak J, Landau H, Chung DJ, et al. Upfront plerixafor plus G-CSF versus cyclophosphamide plus G-CSF for stem cell mobilization in multiple myeloma: efficacy and cost analysis study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:546-552.
35. Lopez Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Argüelles G. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autólogo mejora el pronóstico de pacientes de los pacientes con mieloma múltiple? Experiencia de una sola institución en México. *Medicina Universitaria* 2008;10:187-189.
36. Vela-Ojeda J, García Ruiz-Esparza MA. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Rev Invest Clin* 2015;57(2):305-313.