

Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple

Maintenance with lenalidomide following autologous hematopoietic stem cell transplantation in Mexican patients with multiple myeloma.

Omar E Fernández-Vargas,^{1,3} Ana L Ron-Magaña,^{1,2} Esperanza Barrera-Chairez,^{1,3} América A Corona-Gutiérrez,³ Ana J Bañuelos-Ávila²

Resumen

ANTECEDENTES: En los pacientes con mieloma múltiple, el tratamiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado prolongar la supervivencia global y libre de progresión, convirtiéndose en el tratamiento estándar.

OBJETIVO: Determinar el efecto de la lenalidomida como terapia de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo efectuado de febrero de 2013 a diciembre de 2018 en pacientes mexicanos con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y tratados con lenalidomida por al menos 12 meses. Se recolectaron datos epidemiológicos y demográficos, las características basales de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento y el perfil de seguridad.

RESULTADOS: Se incluyeron 10 pacientes con mieloma múltiple postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y mantenimiento con lenalidomida; a los 24 meses se observó supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica de 80 y 100%, respectivamente. No hubo defunciones durante el seguimiento. La mitad de los pacientes tuvieron eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida, todos clasificados como leves.

CONCLUSIONES: Los resultados favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida postrasplante en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, logrando tasas de respuesta similares a lo reportado internacionalmente. Este primer estudio explorador establece una base para la administración de terapias de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con inmunomoduladores de segunda generación en el país.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas; lenalidomida.

Abstract

BACKGROUND: In patients with multiple myeloma, maintenance treatment with lenalidomide following autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) prolongs both progression-free and overall survival and is now established as the standard of care.

OBJECTIVE: To determine the effect of lenalidomide as maintenance therapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation in Mexican patients with multiple myeloma.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study in Mexican patients with multiple myeloma post-HSCT with lenalidomide maintenance for at least 12 months was done

¹ Servicio de Hematología.

² Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas para Adultos. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 5 de febrero 2020

Aceptado: 19 de marzo 2020

Correspondencia

Ana J Bañuelos Ávila
anajaqueline55@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Fernández-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Barrera-Chairez E, Corona-Gutiérrez AA, Bañuelos-Ávila AJ. Mantenimiento con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes mexicanos con mieloma múltiple. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 129-135.
http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3899

from February 2013 to December 2018. Epidemiologic, demographic, disease-related and treatment-related data were collected.

RESULTS: Ten patients with multiple myeloma post-HSCT were included, with a biochemical and clinical progression free-survival at 24 months of 80% and 100%, respectively. No deaths were reported during the follow-up time. Half of the patients had adverse events related to the use of lenalidomide, all of them were grade I, most of them hematologic.

CONCLUSIONS: This study favors the use of lenalidomide maintenance in Mexican patients with multiple myeloma post-autologous HSCT, obtaining similar response rates as those reported elsewhere. This establishes the basis of second-generation immunomodulatory drugs as maintenance therapy post-autologous HSCT in our country.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Lenalidomide.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la acumulación anormal de plasmocitos en la médula ósea, la producción anormal de proteínas monoclonales en sangre, orina o ambas y disfunción inmunitaria.^{1,2} El incremento en el entendimiento de la patobiología del mieloma múltiple ha permitido contar con mayor número de terapias para los pacientes, mejorando la respuesta y supervivencia. A pesar de esto, el mieloma múltiple aún se considera una enfermedad incurable con las opciones de tratamiento actual.³

La administración de quimioterapia a dosis altas seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es una estrategia de manejo que se ha usado con éxito en diversas malignidades hematológicas y actualmente se considera el tratamiento estándar en pacientes aptos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.⁴⁻⁸ Aún después del trasplante, se ha demostrado la persistencia de clones de mieloma múltiple, lo que puede condicionar la ulterior recaída de la enfermedad en la mayoría de los casos.^{9,10} Para sobrellevar este problema, se han

explorado terapias de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Diversos ensayos clínicos y metanálisis han demostrado que el mantenimiento postrasplante con lenalidomida puede mejorar la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia global.¹¹⁻²¹

Estos estudios se realizaron principalmente en Estados Unidos, Israel, Europa y Japón;¹⁹⁻²² sin embargo, no encontramos reportes en la bibliografía de pacientes mexicanos. Debido a que las diferencias étnicas pueden jugar un papel importante en la respuesta a la terapia,²³⁻²⁵ decidimos realizar este estudio explorador en pacientes tratados con lenalidomida postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con mieloma múltiple en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional retrospectivo efectuado de febrero de 2013 a diciembre de 2018 en pacientes con mieloma múltiple a quienes se les efectuó trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tratados con lenalidomida 10 mg/día postrasplante por al menos 12 meses.

Además de la administración de lenalidomida, todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico 100 mg/día, como trombotoprolifaxis.

Los pacientes tuvieron seguimiento mensual, con examen físico completo, así como biometría hemática, determinación de glucosa, urea, creatinina; se registraron los eventos adversos presentados y la adherencia al tratamiento. Los pacientes se reestadificaron tres meses después del trasplante y cada seis meses. Para esto, se solicitó electroforesis de proteínas con inmunofijación en suero y orina, ensayos de cadenas ligeras libres, cuantificación de inmunoglobulinas, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y β_2 -microglobulina.

El tiempo libre de progresión bioquímica y clínica se analizó utilizando el método Kaplan-Meier. Los pacientes que no tuvieron progresión fueron censados a la fecha del último seguimiento. Para la definición de supervivencia libre de progresión se usaron los criterios de la *International Myeloma Working Group*. Los eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida se clasificaron de acuerdo con el *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.²⁶⁻²⁸

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y, al ser la terapia de mantenimiento con lenalidomida el estándar de tratamiento aceptado internacionalmente, no se consideró necesaria la aprobación del comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, 30% eran mujeres y tenían edad promedio al diagnóstico de 50.2 ± 6.6 años. La mayoría inició con enfermedad avanzada, con estadio III de la ISS en 80% de los casos. Previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, recibieron

inducción con CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona): 50%, TDZ (talidomida + dexametasona + ácido zoledrónico): 40% y MPT (melfalán + prednisona + talidomida): 10%. Se obtuvo respuesta completa en 60% de los casos, el 40% restante requirió segunda línea con CyBorD, BDT o BAM (**Cuadro 1**).

Las comorbilidades no relacionadas con el trasplante incluyeron hipertensión arterial (n = 3), diabetes mellitus tipo 2 (n = 2), así como en-

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas tratados con lenalidomida

Característica	Valor
Edad al diagnóstico	50.2 \pm 6.6 años
Edad al trasplante	51 \pm 6 años
Sexo (%)	
Masculino	70%
Femenino	30%
Tipo de mieloma múltiple (%)	
IgG	60
IgA	30
Kappa	70
Lambda	10
Estadio ISS al diagnóstico (%)	
I	10
II	10
III	80
Número de líneas de tratamiento pre-trasplante (%)	
1	60
2	40
Esquema de tratamiento de primera línea (%)	
CyBorD	50
TDZ	40
MPT	10

CyBorD: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona; MPT: melfalán + prednisona + talidomida; TDZ: talidomida + dexametasona + ácido zoledrónico.

fermedad hemorroidal (n = 1) y trombosis de la vena subclavia (n = 1). Tres casos no tuvieron ningún tipo de comorbilidad.

El 90% de los pacientes fueron trasplantados con respuesta completa a la inducción y 10% con respuesta parcial. Todos los pacientes recibieron acondicionamiento con Mel200 previo al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, con recuperación hematológica en promedio en el día +10.8 (9-12). Posteriormente se inició tratamiento de mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día, al día +100, por al menos 12 meses (12-24).

El tiempo promedio del diagnóstico al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas fue de 15.1 meses (7-28), con seguimiento postrasplante de 46.9 meses (24-70). Durante el estudio no se reportaron defunciones, por lo que la supervivencia global fue del 100%, mientras que la supervivencia libre de recaída bioquímica y clínica fue de 80 y 100% a los 24 meses y de 66 y 68% a los 60 meses, respectivamente (**Figura 1**). Los tres pacientes

que tuvieron recaída bioquímica recibieron terapia de consolidación intensificada con ciclofosfamida mensual 500 mg/m²; a pesar de lo anterior, dos pacientes, entre ellos el que fue trasplantado con respuesta parcial, tuvieron recaída clínica franca.

Se registraron eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida en la mitad de los pacientes: neuropatía periférica en un caso y neutropenia en tres, un paciente tuvo anemia y neutropenia. Todos los eventos adversos se clasificaron como grado I (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

Diversos estudios han demostrado que el mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas prolonga la respuesta y mejora la tasa de supervivencia libre de enfermedad cuando se compara con placebo.¹⁷⁻²¹ Con base en estos resultados, la administración de lenalidomida es hoy día el tratamiento estándar postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple. Las diferencias étnicas pueden modificar la respuesta al tratamiento²⁹ y, a nuestro conocimiento, no se ha reportado su efecto en pacientes mexicanos.

Este estudio se diseñó para valorar si los resultados favorables de la terapia de mantenimiento

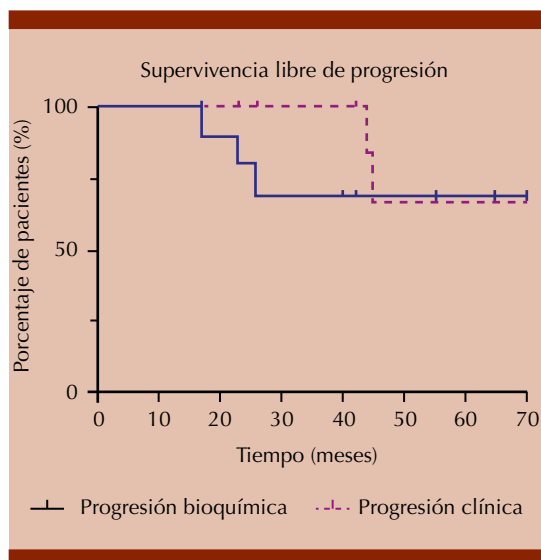


Figura 1. Supervivencia libre de progresión bioquímica y clínica.

Cuadro 2. Eventos adversos relacionados con la administración de lenalidomida

Evento adverso	Número de casos (%)
Hematológico	
Neutropenia	4 (40)
Anemia	1 (10)
No hematológico	
Neuropatía periférica	1 (10)

con lenalidomida podían replicarse en pacientes mexicanos. Los recursos limitados de nuestra institución permitieron ofrecer la terapia postrasplante con lenalidomida solamente a pacientes menores de 65 años que se consideraron con riesgo de recaída muy alto.

Los 10 casos que cumplieron el seguimiento mínimo de tratamiento de 12 meses con lenalidomida tuvieron una tasa libre de progresión bioquímica y clínica a 24 meses de 80 y 100%; así como de 66.6 y 68.5% a cinco años, respectivamente. Estos datos son equiparables a lo reportado en la bibliografía, aproximándose a los resultados de la cohorte del Intergroupe Francophone du Myélome, quienes obtuvieron supervivencia libre de progresión (PFS) de 43% a 48 meses.¹⁶ De forma similar, en el estudio Myeloma XI de Estados Unidos se reportó supervivencia libre de progresión (PFS) de 50% a 39 meses.¹⁹ Por último, el estudio del grupo japonés reportó supervivencia libre de progresión a 38 meses de 87.5%.²²

El perfil de seguridad fue aceptable, con únicamente eventos adversos grado I en 50% de los pacientes. De éstos, la toxicidad hematológica fue la más frecuente, que ocurrió en 40% de los casos. Esto sugiere que la lenalidomida podría tener un perfil de seguridad favorable en pacientes mexicanos, con baja tasa de eventos adversos graves.

Entre las limitantes del estudio se incluyen su carácter observacional y no aleatorio, así como la reducida población estudiada. Por lo anterior, la generalización de estos datos debe realizarse de forma cautelosa. Aún así, los resultados obtenidos favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, en quienes observamos tasas de respuesta similares a lo reportado en América Latina e internacionalmente. Esto representa un avance

en comparación con el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas sin terapia de mantenimiento.³⁰⁻³³

Mediante este tipo de estudios puede explorarse el efecto que los factores étnicos representan en la terapia de mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con inmonomoduladores de segunda generación en nuestro país, así como su efecto en el manejo de los pacientes con mieloma múltiple.

CONCLUSIÓN

Los resultados favorecen la eficacia y seguridad del mantenimiento con lenalidomida postrasplante en pacientes mexicanos con mieloma múltiple, logrando tasas de respuesta similares a lo reportado internacionalmente.

REFERENCIAS

1. Anderson KC. The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to-bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 445-452. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8919
2. Anderson KC. Progress and paradigms in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2016; 22(22): 5419-5427. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0625
3. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology* 2017; Dec 8: 508-17. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.508
4. Ron-Magaña AL, Fernandez-Vargas OE, Barrera-Chairez E, et al. BEAM-modified conditioning therapy with cisplatin+dexamethasone instead of carmustine prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Ann Transplant* 2019; 24: 584-87. doi: 10.12659/AOT.918259
5. Bazarbachi AH, Al-Hamed R, Malard F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Leukemia* 2019; 33: 2343-57. doi: 10.1038/s41375-019-0561-2
6. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28(5): 1122-1128. doi: 10.1038/leu.2013.313
7. Cavo M, Hájek R, Pantani L, et al. Autologous stem cell transplantation *versus* bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: second interim

- analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood* 2017; 130(suppl 1): 397. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.397.397
8. 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(19): 1875-1883. doi: 10.1056/NEJMoa022340
 9. Gambella M, Omedé P, Spada S, et al. Minimal residual disease by flow cytometry and allelic-specific oligonucleotide real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with myeloma receiving lenalidomide maintenance: A pooled analysis. *Cancer* 2019; 125(5): 750-760. doi: 10.1002/cncr.31854
 10. Munshi NC, Anderson KC. Minimal residual disease in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(20): 2523-2526. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2124
 11. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Update on the role of lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018; 9(7): 175-190. doi: 10.1177/2040620718775629
 12. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica* 2018; 103(2): 197-211. doi: 10.3324/haematol.2017.174573
 13. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 91-97. doi: 10.1056/NEJM199607113350204
 14. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med* 2017; 376(14): 1311-1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
 15. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7
 16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371(10): 895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888
 17. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770-1781. DOI: 10.1056/NEJMoa1114083
 18. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782-1791. DOI: 10.1056/NEJMoa1114138
 19. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9
 20. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35(29): 3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679
 21. Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, et al. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. *Blood Adv* 2018; 2(13): 1608-1615. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017186
 22. Takamatsu H, Munemoto S, Murata R et al. Post-transplantation consolidation and maintenance therapy with lenalidomide for Japanese patients with multiple myeloma. *Anticancer Research* 2013; 33: 5681-86.
 23. O'Donnell PH, Dolan ME. Cancer pharmacoethnicity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(15): 4806-4814. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0344
 24. Phan VH, Tan C, Rittau A, Xu H, McLachlan AJ, Clarke SJ. An update on ethnic differences in drug metabolism and toxicity from anti-cancer drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(11): 1395-1410. doi: 10.1517/17425255.2011.624513
 25. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(3): 263-273. doi: 10.1002/cpt.61
 26. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467-1473. doi: 10.1038/sj.leu.2404284
 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, & National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. May 28, 2009. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
 28. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6)
 29. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(3): 417-423. doi: 10.1038/clpt.2008.141
 30. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7): 867-874. doi: 10.4065/79.7.867
 31. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* 2017; 99: 479-88. doi: 10.1111/ejh.12961

32. Gertz MA, Kumar S, Lacy MQ et al. Stem cell transplantation in multiple myeloma: impact of response failure with thalidomide or lenalidomide induction. *Blood* 2010; 115(12): 2348-53. doi: 10.1182/blood-2009-07-235531
33. Tietsche de Moraes-Hungria V, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol* 2020; 188: 383-93. doi: 10.1111/bjh.16124