

Guía asistencial:	GEM SECUENCIAL
Título:	Trasplante autólogo seguido de alogénico como tratamiento de rescate en pacientes con mieloma múltiple: guía asistencial

Antecedentes

En la actualidad el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple se basa en el uso de nuevos fármacos seguido de trasplante autólogo con o sin mantenimiento. La introducción de inhibidores de proteosomas e IMiDs en el tratamiento del mieloma se ha traducido en un incremento significativo de la supervivencia en estos enfermos a lo largo de los últimos años. Su eficacia, unida a su aceptable perfil de toxicidad, ha permitido aumentar de forma notable la supervivencia de los pacientes con MM⁽¹⁾. Así, los pacientes que recaen tras primera o segunda línea de tratamiento, con frecuencia reciben terapias de rescate con las que pueden de nuevo alcanzar remisiones completas, si bien la duración de la respuesta es cada vez menor a medida que el paciente precisa nuevas líneas de tratamiento.

Frente a esta situación, el trasplante alogénico constituye la única opción terapéutica que clásicamente ha permitido obtener remisiones duraderas y curación de la enfermedad a largo plazo, si bien en un porcentaje de enfermos relativamente pequeño. No obstante, también un 10-15% de los pacientes que reciben trasplante autólogo tras obtener remisión completa con el tratamiento de inducción, según la experiencia del grupo español de mieloma, pueden convertirse en largos supervivientes con remisiones mantenidas durante años y, por tanto, podría hablarse de curación también en esa fracción de pacientes tratados con trasplante autólogo (TASPE)⁽²⁾. Este dato, unido a la eficacia de las nuevas drogas y la elevada toxicidad del trasplante alogénico, hace que éste quede habitualmente relegado como opción terapéutica para pacientes de muy mal pronóstico, ya sea por la presencia de citogenética adversa y pobre respuesta al tratamiento de inducción con recaída precoz tras el TASPE o por ser refractarios a todos los demás tratamientos.

En esta situación de tratamiento en fases avanzadas de la enfermedad, las posibilidades reales de obtener respuestas mantenidas postrasplante son escasas y, de hecho, en la experiencia del GEM, empleando acondicionamiento de intensidad reducida, la mortalidad del procedimiento se ha reducido de manera muy significativa (<10%, datos no publicados), siendo el principal problema la alta incidencia de recaídas postrasplante. Frente a esta experiencia, los estudios iniciales de trasplante alogénico empleando acondicionamiento mieloablativo describían una elevada mortalidad relacionada con el trasplante (>40%) pero los pacientes que sobrevivían al primer año postrasplante se convertían en largos supervivientes. En este sentido, la mortalidad relacionada con el trasplante descrita en los estudios iniciales de la European Bone Marrow Transplantation (EBMT), International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), y el Fred Hutchinson Cancer Center se encuentra entre el 40 y 49%⁽³⁻⁵⁾, motivo por el que este tipo de acondicionamientos prácticamente se ha abandonado en el contexto del mieloma. Sin embargo, los pacientes que sobreviven al procedimiento y alcanzan remisión completa presentan un plateau en la curva de supervivencia del 34-39% a los 5-6 años. El US Intergroup trial (S9321) describe una supervivencia libre de progresión del 22% a 7 años en 36 pacientes que reciben trasplante alogénico, cifra que es superior al 15% para los pacientes que reciben trasplante autólogo, lo que es debido a que mientras que los pacientes sometidos a trasplante alogénico presentan un plateau en la curva de supervivencia, los que reciben trasplante autólogo continúan recayendo⁽⁶⁾.

Por otra parte, el EBMT ha comparado la eficacia del trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida versus mieloablativo y, si bien la mortalidad se reduce de manera significativa con el alo-RIC, también aumenta el riesgo de recaída, por lo que la supervivencia en ambos grupos de pacientes es similar⁽⁷⁾. Finalmente, también en la experiencia del EBMT la mortalidad del trasplante mieloablativo ha disminuido significativamente a lo largo de los últimos años. Así, el EBMT al comparar 334 pacientes que recibieron trasplante alogénico entre 1983 y 1993 con 356 pacientes que lo recibieron entre 1994 y 98, objetivaron un descenso de la mortalidad del 46% al 30% a dos años, siendo la principal diferencia entre ambas cohortes de pacientes la utilización de acondicionamientos de intensidad reducida en el segundo grupo⁽⁸⁾.

Con todos los antecedentes anteriormente expuestos y en la situación actual, en la que la mayoría de pacientes con mieloma reciben varias líneas de tratamiento antes de someterse a trasplante alogénico, sería razonable plantear una vuelta a los acondicionamientos mieloablativos con el fin de obtener respuestas duraderas. Sin embargo, esta opción sigue planteando serios problemas en pacientes habitualmente de edad avanzada y con un estado general deteriorado por el tratamiento previo y la evolución de su enfermedad.

Como alternativa, diversos grupos han descrito el uso de trasplante autólogo, con el fin de administrar al paciente dosis mieloablativas de quimioterapia y, posteriormente, realizar el trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida. El grupo de Seattle y el grupo alemán describen los primeros estudios con esta aproximación y así, en una reciente actualización de su serie, el grupo de Seattle tiene una mortalidad del 18% y un porcentaje de remisiones completas del 62%. Con una mediana de seguimiento de 6 años la supervivencia es del 64% y la supervivencia libre de progresión del 36%^(9,10). Precisamente en la experiencia del GEM la variable que más incrementa el riesgo de recaída postrasplante de intensidad reducida es haber recaído tras un trasplante autólogo previo, lo que indica la importancia de la realización de trasplante autólogo seguido de alogénico en tándem⁽¹¹⁾. Con esta estrategia, en la experiencia del GEM en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico, se obtiene una tasa de remisiones significativamente superior que con trasplante autólogo y una tendencia a una mejor supervivencia libre de progresión⁽¹²⁾.

Con todos estos datos, planteamos como estrategia terapéutica la realización de trasplante autólogo seguido de alogénico en tándem con el fin de aumentar la eficacia del procedimiento en pacientes con mieloma de alto riesgo. .

Uno de los aspectos clave que debe tenerse en cuenta a la hora de optimizar el procedimiento es el régimen de acondicionamiento. Si bien no se ha avanzado mucho en esta área en los últimos años, los hallazgos más significativos proceden del grupo español de mieloma que describe cómo, en el contexto del trasplante autólogo, la combinación de Busulfán iv y melfalán consigue incrementar la supervivencia libre de evento en comparación con el Melfalán 200⁽¹³⁾ y que el uso de la formulación intravenosa de busulfán disminuye el riesgo de VOD que se había constatado con la administración oral.

En cuanto al acondicionamiento del trasplante alogénico, el grupo francés ha descrito por primera vez que la asociación de velcade en el acondicionamiento del trasplante autólogo incrementa el porcentaje de respuestas, lo que indicaría que velcade y melfalán actuarían de manera sinérgica⁽¹⁴⁾. Pues bien, en el contexto del alo-RIC el GEM ha completado un ensayo en el que se ha empleado el bortezomib en combinación con fludarabina y melfalán en el que se ha confirmado un aceptable perfil de toxicidad y eficacia. (datos no publicados).

Por tanto, se plantea el uso de Busulfán iv. más melfalán en el trasplante autólogo seguido, en un plazo máximo de 60 días, de trasplante alogénico de intensidad reducida en el que emplearemos Bz tanto en el acondicionamiento como en el peritrasplante. Esta administración pre y postrasplante, pretende incrementar la eficacia del procedimiento, indicación para la que está aprobada el fármaco, además de buscar un efecto inmunomodulador, tal y como se ha descrito previamente.

En cuanto a la profilaxis de EICH, se basará en la administración de tacrolimus y metotrexate, combinación estándar ampliamente extendida en la mayoría de centros.

Referencias

1. Kumar S et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 08
2. Lahuerta J et al. Influence of pre and postrasplantation responses on outcome of patients with M: sequential improvement of response and achievement of CR are associated with longer survival. J Clin Oncol 2008; 26: 5775
3. Gahrton G, et al: Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. J Clin Oncol 13:1312-1322 1995
4. Bensinger WI, et al: Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: An analysis of risk factors on outcome. Blood 88:2787-2793, 1996
5. Durie BG, et al: Allogeneic transplants for multiple myeloma: An IBMTR analysis. Proc Am Soc Clin Oncol 15:405, 1995 (abstr 1358)
6. Barlogie B, et al: Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: Final results of phase III US Intergroup trial S9321. J Clin Oncol 24:929-936, 2006
7. Crawley C, et al: Reduced-intensity conditioning for myeloma: Lower non relapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. Blood 109: 3588-3594, 2007
8. Kumar S, et al: Allogeneic stem cell transplantation (SCT) for multiple myeloma (MM) - what has changed? A CIBMTR analysis from 1989-2005. Blood 114, 2009 (abstr 52)
9. Kröger N, et al: Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. Blood 100:755- 760, 2002
10. Rotta M, et al: Longterm outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. Blood 113:3383-3391, 2009
11. Kröger, N et al. Influence of timing allogeneic stem cell transplantation after dose-reduced melphalan/fludarabine conditioning in multiple myeloma. Biol Blood and Marrow Transplant 10 (10): 698-708, 2004
12. Pérez-Simón J, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. Leukemia 20: 542-545; 2006
13. Lahuerta J, et al. Busulfan plus melphalan versus melphalan 200 mg/m² as conditioning regimen for autologous transplantation in newly diagnosed MM patients included in the PETHEMA/GEM 200 study. Hematologica 2010; 95: 1913
14. Rousel M, et al. Bortezomib and high dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients de novo multiple mieloma: a phase 2 study of the intergroup francophone du MM. Blood 2010;
15. Rosiñol L, et al. A prospective pethema study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2008; 112(9): 3591

Objetivo

Optimizar la eficacia del trasplante mediante la combinación de trasplante autólogo seguida de alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes con mieloma múltiple de mal pronóstico.

I.-Primario

Analizar la eficacia, en términos de respuesta, del esquema de trasplante en tándem autólogo (acondicionamiento con busulfán intravenosos y melfalán) seguido de trasplante alogénico (acondicionamiento de intensidad reducida con bortezomib en el peritrasplante)

II.- Secundarios

Analizar la incidencia de EICH agudo y crónico

Analizar la supervivencia global y libre de evento

Analizar la toxicidad del procedimiento

Poblacion

Criterios de inclusion:

- Pacientes con mieloma multiple candidatos a recibir un trasplante alogénico.
- Edad: $\geq 18 < 70$ años.
- Donante emparentado o no emparentado con una disparidad como máximo sobre 8 antígenos (A, B, C, DRB1) o 2 / 10 (A, B, C, DRB1, DQB1)
- Alto riesgo definido por la presencia de alguno de los siguientes requisitos:
 1. Ausencia de respuesta parcial tras primera línea de tratamiento que incluya Bz, IMiDs y TASPE.
 2. Recaída tras un trasplante autólogo previo < 24 meses
 3. Primera recaída en pacientes con citogenética adversa (especialmente 17p)
 4. Pacientes que hayan recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas incluyendo IMiDs Y Bz

Criterios de exclusión

Cualquiera de los siguientes

Comorbilidad severa previa:

- a) Insuficiencia cardíaca
 - b) Arritmia
 - c) Cirrosis
- Neuropatía periférica \geq Grade 2 14 días antes de la inclusión
 - Enfermedad psiquiátrica
 - Historia previa de neoplasia excepto carcinoma in situ los 10 años anteriores
 - Hipersensibilidad al bortezomib, ácido bórico o manitol
 - Pacientes incapaces de llevar a cabo medidas contraceptivas adecuadas.
 - Pacientes que hayan recibido algún medicamento en investigación 30 días antes de la inclusión
 - HIV o hepatitis activa
 - Pacientes con enfermedad pericárdica o infiltrados pulmonares difusos

Procedimiento

PRE-TRASPLANTE

Antes del ingreso para trasplante autólogo los pacientes se reevaluarán de acuerdo a los criterios estándar de cada centro.

Si bien no se limita la inclusión de pacientes con enfermedad activa se recomienda el mejor control posible del estado de la enfermedad antes del inicio del trasplante autólogo para lo que los pacientes podrán recibir el tratamiento que se considera más apropiado de acuerdo a los criterios de cada institución.

En aquellos pacientes en los que no se disponga de progenitores hematopoyéticos previamente recogidos y en los que no se obtenga una cantidad adecuada para proceder al TASPE tras movilización de acuerdo con el procedimiento establecido en cada centro, siempre que este sea optimizado para un pobre movilizador (por ej con G-CSF mas ciclofosfamida o Perixaflor) se podrá proceder al trasplante alogénico directamente

TRASPLANTE AUTÓLOGO: ACONDICIONAMIENTO

- Busulfán 0,8 mg/kg/6 horas iv los días -5 al -3
- Melfalán 140 mg/ m² iv día -2
- Infusión de progenitors hematopoyéticos (> 2 x10⁶ CD34+ cells / kg): día 0

PERIODO POSTRASPLANTE AUTÓLOGO

El trasplante alogénico se deberá realizar 60 días +/- 10 días tras el trasplante autólogo.

Durante este periodo se procederá a completar los estudios pretrasplante de donante y receptor de acuerdo a los criterios estandar establecidos en cada institución

TRASPLANTE ALOGÉNICO: ACONDICIONAMIENTO

- Fludarabina 30 mg/ m² iv días -6, -5 y -4
- Melfalán 70 mg/m² i.v día - 3
- Bz*: 1.3 mg/m² iv día -2, +1, +4 y +7
- Infusion de progenitors (> 5x10⁶ CD34+ cells / kg): día 0

(*) reducción de dosis según criterios estándar de manejo del fármaco por neurotoxicidad

PROFILAXIS DE ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Tacrolimus a 0,03 mg/kg iv desde el día -3 más MTX 15 mg/m² día +1 y 10mg/m² días +3, +6 y +11

Se monitorizarán niveles de tacrolimus el día +1 para mantener niveles entre 5-10 ng/mL cambiándose a vía oral tan pronto como el paciente lo tolere.

Se iniciará descenso de tacrolimus el día +100 (+/- 10 días) y se suspenderá el día +160 (+/- 10 días).

TRATAMIENTO POSTRASPLANTE

Se realizará medulograma cada 3 meses hasta el año y después cada 6 el segundo año. En ese momento se realizará reevaluación del CM en suero

A los 6 meses postrasplante, en ausencia de remisión (molecular y/o fenotípica) y serológica (incluyendo estudio de cadenas ligeras libres), en aquellos pacientes que no tengan EICH activo que requiera tratamiento inmunosupresor, a los 6 meses postrasplante se iniciará tratamiento con Lenalidomida 5 mg / día y Dexametasona 10 mg días 1-4 en ciclos de 4 semanas durante 6 meses postrasplante.

RECAIDAS POSTRASPLANTE:

1. Retirada de inmunosupresión.
2. En ausencia de respuesta 1 mes tras fin de inmunosupresión:

VTD + ILD x 4 cada 6 semanas

Ciclo 1:

Bz: 1,3 mg/m² días 1, 8, 15

Talidomida se iniciará en el día 1 del ciclo 1 a una dosis diaria de 1 cápsula via oral (50 mg de Talidomida) a la hora de acostarse. Si esta dosis se tolera con una toxicidad \leq grado 2, se aumentará a 2 cápsulas (100 mg de Talidomida) diarias a la hora de acostarse en el día 15 del ciclo 1 y a partir de ahí en los siguientes ciclos

Dexametasona 40 mg días 1-4 y 8-11

ILD día 16: 1×10^7 CD3 / kg (1 log menos si DNE)

En caso de respuesta sin aparición de EICH se mantiene el mismo esquema hasta completar los 4 ciclos

En caso de respuesta y aparición de EICH en cualquier momento durante los 4 ciclos de tratamiento se mantienen los 4 ciclos VTD sin ILD y con la talidomida a 100 mg.

En caso de ausencia de respuesta sin aparición de EICH se incrementa la dosis de talidomida a 200 mg / día desde el ciclo 2 y 300 mg / día desde el ciclo 3. La ILD aumenta a 5×10^7 CD3 / kg en el ciclo 2, 1×10^8 CD3 / kg en el ciclo 3 y 5×10^8 CD3 / kg en el ciclo 4.

En caso de ausencia de respuesta y aparición de EICH sale de protocolo.

En pacientes en los que la recaída se produzca en presencia de EICH activo que no permita la retirada del tratamiento inmunosupresor se administrará VTD sin retirada previa de inmunosupresión ni administración concomitante de ILD.

