

## Trasplante Alogénico No Mieloablatoivo en Mieloma Múltiple

José A Pérez Simón

*Servicio de Hematología  
Hospital Clínico Universitario de Salamanca  
Paseo de San Vicente  
37007 Salamanca España  
e.mail: pesimo@usal.es*



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 11 Nº 2: 56-59  
Mayo - Octubre, 2007

Si bien el trasplante alogénico continúa siendo la única opción terapéutica que permite obtener remisiones a largo plazo y tal vez curaciones en pacientes con mieloma múltiple, la aparición de nuevos fármacos y estrategias de intensificación están cambiando radicalmente el pronóstico de estos pacientes y, en la actualidad, la pregunta es: ¿cuál debe ser el papel del trasplante alogénico en pacientes con mieloma múltiple? y, por otro lado ¿qué opciones tenemos a nuestro alcance para intentar mejorar los resultados del trasplante alogénico?.

Respecto a la primera de las preguntas, claramente podemos distinguir dos escenarios: 1- el tratamiento de primera línea y 2- el tratamiento de rescate. Respecto a este último, diversos estudios han evaluado la eficacia de nuevas drogas como el bortezomib, la talidomida o la lenalidomina. Así, en el estudio APEX, se describe un 43% de respuestas (9% remisiones completas, RC) en la rama de pacientes que reciben bortezomib frente a 18% de respuestas (2% RC) en la rama de dexametasona a dosis altas. El tiempo hasta la progresión también aumenta hasta 6,2 meses, frente a 3,5 meses en la rama de dexametasona (1). En combinación con dexametasona, la eficacia de las nuevas drogas aumenta, con un 59% de respuestas (14% RC) en el caso de la lenalidomida con un tiempo hasta la progresión de 11 meses (2). Estos deberían ser por tanto los resultados frente a los que deben compararse los obtenidos con trasplante alogénico.

En nuestra experiencia, dentro del Grupo Español de Mieloma (GEM) en una serie de 85 pacientes sometidos a trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), de los que únicamente un 10% se encontraba en primera o sucesivas remisio-

nes completas y el 50% había recaído tras un trasplante alogénico, se obtiene RC o respuesta parcial en el 50% de los pacientes y la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) a 5 años es del 50 y 24%, respectivamente (3,4). El desarrollo de enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) es, en este estudio, el factor pronóstico más importante el términos de recaída y supervivencia libre de evento. Así, el desarrollo de EICHc no sólo disminuye el riesgo de recaída sino que modifica las características de la misma dado que en un elevado porcentaje las recaídas son únicamente extramedulares. En una serie de pacientes sometidos a trasplante autólogo seguido de trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablatoivo, Maloney y cols describen una mediana de supervivencia libre de progresión superior a 18 meses en pacientes en recaída o con enfermedad refractaria en el momento de entrar en el estudio (5). Más recientemente, el mismo grupo describe, en una serie de 24 pacientes tratados con trasplante autólogo seguido de trasplante alogénico de donante no emparentado con acondicionamiento no mieloablatoivo un 42% de RC y un 17% de RP, con un 61% y 33% de SG y SLE, respectivamente (6). Resultados similares han sido descritos por otros grupos (7).

En definitiva, el trasplante alogénico constituye una opción eficaz en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recaído o no han respondido a otros tratamientos, incluyendo el trasplante autólogo.

¿Cuál es el papel del trasplante alogénico en primera línea? Nuevamente, las nuevas drogas han revolucionado el panorama en estos pacientes, habiéndose descrito entre un 70 a un 95% de respuestas con talidomida, lenalidomida o bortezomib solas o en combinación (8,9,10). La importancia de la calidad de estas respues-

tas, estriba en el hecho de que diversos estudios sugieren que precisamente una respuesta de buena calidad finalmente se traduce en un mejor pronóstico a largo plazo, y éste es precisamente el concepto que subyace en el estudio prospectivo francés en el que se compara uno versus dos trasplantes autólogos. En este estudio únicamente los pacientes que alcanzan una buena respuesta parcial se benefician del segundo autólogo, lo que no ocurre con los que obtienen remisión completa con el primer autólogo. Es decir, la calidad de la respuesta es, finalmente, el factor más importante que determina la supervivencia global, independientemente de que se alcance tras uno o dos trasplantes (11).

Pero la calidad de la respuesta es importante incluso en términos de enfermedad residual, como demuestran Corradini y cols en un estudio en el que el 100% de los enfermos que no alcanzan respuesta molecular finalmente recaen en contraste con 0% de recaídas entre los pacientes que sí obtienen remisión molecular (12). Es precisamente en este aspecto donde el trasplante alogénico puede ofrecer una ventaja respecto a cualquier otra opción terapéutica y así, el mismo grupo de autores describe cómo en su experiencia el 50% de los pacientes sometidos a trasplante alogénico alcanzó remisión molecular frente al 7% de los sometidos a trasplante autólogo (13).

En base a esta eficacia, algunos grupos han desarrollado estudios prospectivos randomizados para evaluar el papel del trasplante alogénico el primera línea. EL SWOG randomiza a los pacientes a recibir trasplante alogénico o autólogo versus quimioterapia convencional en función de la disponibilidad o no de hermano histocompatible. Sin embargo, la rama de trasplante alogénico debe ser cerrada prematuramente debido a una mortalidad relacionada con el trasplante superior al 50%. Curiosamente, al actualizar las distintas ramas, estos investigadores encuentran que la rama de trasplante alogénico tiene un pronóstico similar que la del trasplante autólogo o quimioterapia (SG a 7 años 39%), debido fundamentalmente a que en la rama de alogénico la incidencia de recaídas es muy baja y, en consecuencia, la curva de supervivencia tiende a hacer un plateau que no se observa con las otras opciones de tratamiento (14). Con el fin de reducir la elevada mortalidad relacionada con el trasplante descrita con acondicionamiento mieloablativo, Bruno y cols (15) plantean un estudio randomizado comparando dos trasplantes autólogos frente a un trasplante autólogo seguido de alogénico con acondicionamiento no mieloablativo. En este estudio, la supervivencia global y libre de enfermedad es superior en la rama de auto seguida de alogénico. No obstante, en este estudio se incluyen pacientes de nuevo diagnóstico sin tener en cuenta su pronóstico a largo plazo. En la actualidad, diversos factores pronósticos permiten identificar pa-

cientes con medianas de supervivencia superior a los 10 años con tratamiento estándar (16) y, por tanto, no parece adecuado someter a la morbilidad y mortalidad del trasplante alogénico a estos pacientes. Por el contrario, la presencia de monosomía del cromosoma 13 junto a una Beta2microglobulina elevada identifica a pacientes con una mediana de supervivencia inferior a 3 años. En base a estos datos, el grupo francés randomiza a estos pacientes de alto riesgo a recibir un doble trasplante autólogo frente a autólogo seguido de alogénico (17). Desafortunadamente, en ninguna de las dos ramas se obtiene un plateau en la curva de SLE, siendo la mediana de 30 y 25 meses, respectivamente.

En nuestra experiencia, la presencia de traslocaciones que afectan a IgH, especialmente t(4,14) asociadas o no a del Rb así como deleciones de p53 permiten identificar a pacientes con muy mal pronóstico tras tratamiento convencional (18). En un análisis reciente (datos no publicados) llevados a cabo en un estudio multicéntrico, en pacientes sometidos a trasplante alogénico con AIR, únicamente las deleciones de p53 mantienen su efecto adverso, mientras que la t(4,14) o monosomía del cr 13 no confiere un pronóstico desfavorable, lo que permitiría identificar a pacientes de alto riesgo en los que el trasplante alogénico supondría una opción terapéutica más eficaz.

El segundo de los aspectos importantes en este contexto se refiere a las posibilidades de mejora de los resultados del trasplante alogénico en estos enfermos. En este sentido, con la utilización de acondicionamientos mieloablativos se describía una mortalidad superior al 40% en los primeros 6 meses postrasplante (19), lo que impulsó el desarrollo de acondicionamientos de intensidad reducida con los que la mortalidad, en pacientes de edad avanzada, es inferior al 30% a largo plazo en la mayoría de las series. No obstante, se describe una incidencia de recaídas elevada en la mayoría de estudios en los que se utilizan AIR. Esto, unido al hecho de que la mortalidad con acondicionamiento mieloablativo ha disminuido de manera significativa en los últimos años en la experiencia del EBMT (20), debiera hacernos replantear el uso de AIR intentando nuevamente intensificar la dosis de quimioterapia. No obstante, el estudio del SWOG aún describe una mortalidad relacionada con el trasplante muy elevada empleando acondicionamiento mieloablativo y, lo que no es menos importante, también con acondicionamiento mieloablativo Gahrton y cols describen una incidencia de recaída que no es inferior a la descrita en estudios en los que se emplean dosis reducidas de quimioterapia. Por tanto, probablemente la optimización del régimen de acondicionamiento en los próximos años deba basarse en una combinación inteligente de drogas activas frente al mieloma sin alcanzar la intensidad de dosis del acondicionamiento mieloablativo.

Además, en nuestra experiencia hay otros factores que influyen en el pronóstico tras trasplante alogénico y AIR, como el estado de la enfermedad al trasplante, el haber recaído tras trasplante autólogo o en desarrollo de EICH aguda como factores con un impacto desfavorable en la supervivencia y el desarrollo de EICH crónica como factor pronóstico favorable. Por tanto, se deben considerar estos factores con el fin de optimizar los resultados, y el momento en el que debe plantearse el trasplante alogénico es uno de los más importantes, como lo demuestra el estudio multicéntrico llevado a cabo por Kröger y cols (21) en el que pudimos evidenciar como el haber recaído tras trasplante autólogo previo es el factor pronóstico más importante en estos pacientes. En definitiva, en pacientes que puedan beneficiarse de un trasplante alogénico, éste debiera realizarse antes de que se produzca la recaída tras trasplante autólogo siempre que sea posible.

Como se ha mencionado, el desarrollo de EICHa es un factor pronóstico adverso, de manera que la optimización de la profilaxis de EICH es de especial importancia en pacientes con mieloma que, por un lado, es una población de edad avanzada, lo que les hace especialmente sensibles a desarrollar complicaciones potencialmente mortales pero que, por otro lado, pueden beneficiarse del efecto injerto contra mieloma, como lo demuestra el hecho de que la mayoría de las series identifiquen la EICH crónica como el factor más importante que permite disminuir el riesgo de recaída. En este sentido, Ayuk y cols (22) han descrito que in vitro la timoglobulina puede tener un efecto citotóxico directo sobre las células mielomatosas, lo que no ocurre con otros anticuerpos monoclonales como el CAMPATH. La comparación entre la timoglobulina y el CAMPATH llevada a cabo por los grupos alemán e inglés confirma estos hallazgos in vitro y sugieren que la timoglobulina puede desempeñar un papel importante en estos pacientes (23).

Hay un aspecto que merece ser replanteado y así, si bien los estudios en los que se han empleado nuevas drogas se plantean “en contraposición” con los que emplean trasplante alogénico, existe sin duda un nuevo ámbito que permitirá la optimización de los resultados con ambas estrategias: su combinación. En este sentido, en nuestra experiencia el bortezomib permite depleccionar de manera selectiva los linfocitos aloreactivos(24), lo que unido a su indudable eficacia en el control del mieloma permite pensar en su asociación con el doble efecto: prevención de EICH y efecto antitumoral. De hecho, ya existe experiencia clínica con el bortezomib postrasplante en pacientes que han recaído de su enfermedad y, además de la enorme eficacia de esta estrategia (25) cabe destacar que alguno de estos estudios describen respuestas del EICH crónico en algunos pacientes que lo presentaban en el momento de

la administración del fármaco.

En definitiva, en lo que se refiere a la optimización de los resultados del trasplante alogénico con AIR, el momento en que debe llevarse a cabo es clave para alcanzar la mayor eficacia, siendo importante el estado de la enfermedad en el momento del trasplante y evitar la recaída tras un trasplante autólogo previo. La combinación con nuevos fármacos en el “peritrasplante” o postrasplante probablemente permita también optimizar la eficacia del procedimiento e incluso modular la respuesta inmunológica.

## REFERENCIAS

- Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98.
- Rajkumar S, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp P. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):431-6.
- Pérez-Simón J A, Díez-Campelo M, Martino J, Brunet S, Urbano A, Caballero MD, de León A, Valcarcel D, Carreras E, Cañizo MC, Sierra J, San Miguel J. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft versus host disease after allogeneic transplantation. *Br J Haematol* 130(3):394-403, 2005.
- Pérez-Simón J, Sureda A, Fernández-Avilés F, Sampol A, Cabrera J, Caballero D, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2006; 20: 542-545.
- Maloney D, Molina A, Sahebi F, Stockerl-Goldstein K, Sandmaier B et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-3454.
- Georges G, Maris M, Maloney D, Sandmaier B, Sorrow M et al. Nonmyeloablative Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation to Treat Patients with Poor-Risk, Relapsed, or Refractory Multiple Myeloma *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007.
- Kröger N, Sayer H, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Nagler A, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*. 2002;100:3919-3924.
- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuentes M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2165-72.
- Rajkumar S, Hayman S, Lacy M, Dispenzieri A, Geyre S, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4050-3.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tachetti P, Cellini C, Cangini D et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*. 2005 Jul 1;106(1):35-9.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG et al. IFM. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349

- (26): 2495-502.
12. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, Martinelli G, Terragna C, Majolino I et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. **Blood**. 2003;102(5): 1927-9.
  13. Corradini P, Boena C, Tarella C, Astolffi M, Ladeto M, Palumbo A. Molecular and clinical remissions in multiple myeloma: role of autologous and allogeneic transplantation of hematopoietic cells. **J Clin Oncol** 1999; 17: 208-15.
  14. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of a phase III US intergroup trail S9321. **J Clin Oncol** 2006; 24 (6): 929-36.
  15. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F et al. A Comparison of Allografting with Autografting for Newly Diagnosed Myeloma. **N Engl J Med** 2007;356:1110-20.
  16. Facon T, Avet-Loiseau H, Guillermin G, Moreau P, Genevieve F, Zandecki M et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum b2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. **Blood**. 2001;97:1566-1571.
  17. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis J, Yakoub-Agha I et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma **Blood**. 2006; 107: 3474-3480.
  18. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martín M, Mateos MV, Hernández JM, Fernández M et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. **Leukemia** 2006.
  19. Bensinger W, Buckner C, Anasetti C, Clift R, Storb R et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. **Blood**. 1996 Oct 1;88(7):2787-93.
  20. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, Apperley J, Bacigalupo A, Björstrand B et al. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood allogeneic transplantation: a comparison between transplants performed between 1983-93 and 1994-98 at EBMT. **Br J Haematol** 2001; 113: 209-16.
  21. Kröger N, Perez-Simon J, Myint H, Klingemann H, Shimoni A et al. Influence of timing allogeneic stem cell transplantation after dose-reduced melphalan/fludarabine conditioning in multiple myeloma. **Biol Blood and Marrow Transplant** 2004; 10 (10): 698-708.
  22. Ayuk F, Fang L, Fehse B, Fander A, Kröger N. Antithymocyte globulin induces complement-dependent cell lysis and caspase-dependent apoptosis in myeloma cells. **Exp Hematol**. 2005 Dec;33(12):1531-6.
  23. Kröger N, Shaw B, Iacobelli S, Zabelina T, Peggs K, Shimoni A et al. Comparison between antithymocyte globulin and alemtuzumab and the possible impact of KIR-ligand mismatch after dose-reduced conditioning and unrelated stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. **Br J Haematol**. 2005 Jun;129(5):631-43.
  24. Blanco B, Pérez-Simón J, Sánchez-Abarca LI, Carvajal-Vergara X, Mateos J, Vidriales B et al. Bortezomib induces selective depletion of alloreactive T lymphocytes and decreases the production of Th1 cytokines. **Blood** 1;107(9):3575-83, 2006.
  25. Mateos-Mazón J, Pérez-Simón JA, López O, Hernández E, Etxebarria J, San Miguel JF. Use of bortezomib in the management of chronic graft-versus-host disease among multiple myeloma patients relapsing after allogeneic transplantation. **Haematologica**. 2007 Sep;92(9):1295-6.