

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA 2018

PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE



Autora: Sandra Cristina Fernandes Pera

Tutora: Maria Victoria Mateos

Cotutora: Lucia Lopéz Corral

FACULTAD DE MEDICINA, GRADO EN MEDICINA 2017-2018

AÑO DE DEFENSA 2018

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
A. DEFINICIÓN.....	5
B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. ESTUDIOS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO	5
C. FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA	7
D. SIGNOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS	8
E. FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN	8
F. TRATAMIENTO.....	9
G. TRASPLANTE ALOGÉNICO.....	11
H. TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE	12
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS	17
A. CARACTERÍSTICAS BASALES Y RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE DE LOS PACIENTES 17	
CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE	18
B. EVOLUCIÓN TRAS ALO-TPH: INJERTO HEMATOPOYÉTICO, ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED Y RESPUESTA DE LA ENFERMEDAD DE BASE	19
C. ANÁLISIS GLOBAL DEL ESTUDIO	21
D. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29

RESUMEN

El Mieloma Múltiple (MM) representa el 10% del total de neoplasias hematológicas y el 1% del total de tumores malignos. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es una opción potencialmente curativa para el MM, principalmente debido al efecto injerto contra tumor (EICT) mediado por las células inmunes del donante. Sin embargo, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) continúa siendo la principal causa de morbilidad tras el alo-TPH. De hecho, hoy en día aún no disponemos de ningún procedimiento que separe el EICT y la EICH. Ello hace que el rol del alo-TPH en el tratamiento del MM sea controvertido, dada la alta morbilidad asociada al alo-TPH, así como la elevada tasa de recaídas de la enfermedad tras el mismo.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias de mejora en este campo. En este sentido, el Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) ha desarrollado estudios a nivel preclínico, confirmados en ensayo clínico posteriormente, que demostraron que el Bortezomib, inhibidor del proteosoma empleado en el tratamiento del MM, es capaz de provocar un efecto proapoptótico muy selectivo frente a linfocitos activados, que serían los responsables de la EICH, mientras que preservaría la viabilidad de linfocitos en reposo, responsables del EICT. Además, en los últimos años se ha introducido en nuestro programa de trasplante un nuevo régimen de profilaxis de EICH que consiste en la combinación de tacrólimus y rapamicina en los pacientes sometidos a alo-TPH que reciben acondicionamiento de intensidad reducida, habiendo demostrado una reducción, no sólo en la incidencia de la EICH, sino una mejora en la supervivencia de los pacientes cuando se ha comparado con otras estrategias clásicas de profilaxis.

Desde mediados del año 2012, la estrategia utilizada para los pacientes sometidos a alo-TPH por MM en el CAUSA incluye la utilización del Bortezomib en el peritransplante, asociado a la profilaxis de EICH con la combinación de tacrólimus y rapamicina. Este estudio tiene como finalidad analizar tanto la seguridad como la eficacia de esta nueva estrategia en los 19 pacientes con MM que han recibido un alo-TPH .

INTRODUCCIÓN

A. DEFINICIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. (1) Se caracteriza por una infiltración medular por células plasmáticas (CP) clonales (>10%) y la producción de un anticuerpo monoclonal en suero y/u orina (paraproteína o componente monoclonal –CM- que es definido por el tipo de cadena pesada y ligera que lo constituye), que podrá llevar a disfunciones orgánicas y síntomas, incluyendo anemia, dolor óseo, hipercalcemia, insuficiencia renal y otras alteraciones menos frecuentes como infecciones,.... (1) (2)

Suele ser más frecuente en varones en torno a los 65 años (15% aparece en <50 años) y su causa es desconocida (3).

Son frecuentes las alteraciones cromosómicas, tales como la hiperploidía, del13q14, translocaciones del gen *IGH* -t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14,16)- o del17p13. (4)

B. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. ESTUDIOS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

La dificultad del diagnóstico del MM sintomático reside en la diferenciación entre los pacientes con una Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI), y un Mieloma Múltiple Asintomático (MMA) o “Smouldering Multiple Myeloma”. Los criterios diagnósticos para GMSI, MMA y MM se describen en la Tabla 1.

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA MIELOMA MÚLTIPLE (MM), MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO (MMA) Y GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)

	GMSI	MMA	MM
COMPONENTE MONOCLONAL	<30g/l en suero	≥30g/l en suero	Presente en suero <u>u</u> orina
	Y	Y/O	Y
PLASMOCITOS EN MO (%)	<10%	10-60%	>10% ^a o Plasmocitoma comprobado por Biopsia
DAÑO ORGÁNICO/TISULAR RELACIONADO CON EL MM	Ausente	Ausente	Presente ^b

^a Si se realiza una citometría de flujo 90% de los plasmocitos serán neoplásicos. En caso de mieloma múltiple sintomático no se requiere un nivel mínimo de CM o infiltración plasmocitaria de la MO, siempre y cuando ambos hallazgos coexistan con la presencia de daño orgánico. (4) (1) ^b Síntomas CRAB: Hipercalemia, Insuficiencia Renal, Anemia, Lesiones Oseas, otros: hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones de repetición – más de 2 episodios por año (2)

En la Tabla 2 están representados los estudios iniciales (obligatorios y opcionales) recomendados para tanto el diagnóstico como el seguimiento del paciente.

Tabla 2: ESTUDIOS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

	OBLIGATORIOS	OPCIONALES	
INICIALES	<ul style="list-style-type: none"> • AMO • IEF sérica • IF sérica y urinaria • Niveles de Ig • Proteinuria de 24h • Cadenas ligeras libres² • Rx 	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina • Calcio • β2-microglobulina • PCR • LDH • Citogenética¹ • Fase de síntesis 	<ul style="list-style-type: none"> • BMO • Ploidía de ADN • RMN
	Antes de cada Ciclo	Reevaluaciones (tras QT o RT)	Mantenimiento (control 2-3m)
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Proteinograma (suero+orina) • Calcio • Creatinina • Cadenas ligeras libres² 	Idem al diagnóstico salvo citogenética y fase S	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Proteinograma +IF ² (suero+orina) • Calcio • Creatinina • Cadenas ligeras libres² • LDH

AMO=Aspirado de MO. IF=Inmunofijación. IEF= Inmunoelectroforesis. ¹<65 años y candidato a terapia intensiva su determinación será obligatoria. ²En pacientes con mieloma no secretor o oligosecretor y recomendable en MM de Bence Jones.

³Solo se hará IF si CM ha desaparecido en la electroforesis. (3)

C. FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Representa el 2% de todos los casos de MM y se define por: $\geq 2 \times 10^9/L$ de células plasmáticas en sangre ó $\geq 20\%$ de células plasmáticas en la fórmula leucocitaria.

Puede ser Primaria (el 60%, y parte del cuadro inicial de MM) o Secundaria (40% y aparece en la fase aguda terminal de MM). La monosomía 13 se detecta en un porcentaje muy elevado de los casos y tiene un curso clínico muy agresivo, con medianas de supervivencia inferiores a 6 meses.

Tratamiento:

- Poliquimioterapia (PQT) con Vincristina, doxorubicina (Adriamycin) y dexametasona(VAD) ó Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida y Prednisona alternando con Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Dexametasona cada 35 días (VBCMP/VBAD) seguida de intensificación con TPH(siempre que la edad y estado general lo permitan). Actualmente se esta investigando : Bortezumib+dexametasona seguido de TPH
- Si es la forma Secundaria(SRV:1MES) se hace tratamiento paliativo por MM en recaída resistente (16)

AMILOIDOSIS PRIMARIA

La Amiloidosis es una enfermedad de causa no aclarada que se caracteriza por el deposito extracelular de amiloide en distintos tejidos resultando en atrofia y necrosis originando su disfunción. El diagnostico diferencial con el MM se hace a través de:

- $< 20\%$ de células plasmáticas en M.O
- Escaso componente monoclonal sérico
- Ausencia de osteólisis
- Manifestaciones clínicas de AL

D. SIGNOS CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS

Los hallazgos clínicos más frecuentes son: lesiones óseas (manifestadas a través de dolor óseo), hipercalcemia, síndrome anémico (debido a la insuficiencia medular), pérdida de peso, infecciones (la fiebre de origen no infeccioso es excepcional en estos pacientes), plasmocitomas extramedulares e insuficiencia renal. Los datos de laboratorio esperados están descritos en la Tabla 3. (3)

TABLA 3. HALLAZGOS DE LABORATORIO

	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
DATOS DE LABORATORIO	• Hb <9g/l	30%
	• Plaquetas <100 ×10 ⁹ /l	<10%
	• Creatinina ≥2mg/dl	20-25%
	• Calcio ≥12mg/dl	15-20%
	• Tipo Inmunológico:	
	• IgG	55%
	• IgA	30%
	• Bence Jones	15%
	• IgD, biclonal, No secretor	1-2%
	• IgE, IgM	Excepcionales

E. FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN

TABLA 4. FACTORES PRONÓSTICOS (1) (2)

CARACTERÍSTICAS DEL ENFERMO	Edad >60 años
	ECOG >3
CARACTERÍSTICAS CLON TUMORAL	<ul style="list-style-type: none"> • Citogenética/FISH (ver tabla 6) • Proliferación CP: Fase S >2, Labeling Index >1
ACTIVIDAD TUMORAL	<ul style="list-style-type: none"> • B2M >4 ó 6 mg/L • PCR >6mg/dl • Creatinina >2mg/dl • LDH alta • Anemia <9g/dl • Hipercalcemia >12g/dl y Albumina <3g/dl

El Índice Pronóstico Internacional (“International Staging System”) incorpora los niveles séricos de β_2 -microglobulina y de albúmina para estratificar en 3 grupos pronósticos con distinta supervivencia (Tabla 5) (4)

TABLA 5. ISS

	ESTADIO (%de pacientes)	Supervivencia Global media (meses)
<i>B₂M</i><3,5mg/L, <i>alb</i>≥3,5g/dl	I (28%)	62
<i>B₂M</i><3,5, <i>alb</i><3,5 <i>O B₂M</i>= 3,5-5,5	II (39%)	44
<i>B₂M</i>>5,5	III (33%)	29

Por otro lado, uno de los factores con mayor impacto en la supervivencia son las alteraciones citogenéticas, siendo factores de mal pronóstico la del17p13, así como la t(4,14), t(14,16) y t(14,20) (Tabla 6). (4) (1)

TABLA 6. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS(FISH)

MÉTODO	Riesgo Standard (80%)	Riesgo elevado (20%)
	Supervivencia 6/7 años	Supervivencia 2-3 años
CARIOTIPO	Sin anomalías	Con anomalías
FISH	<ul style="list-style-type: none"> • t(11;14) • t(6;14) • Del(13) 	<ul style="list-style-type: none"> • Del(17p) • t(4;14) • t(14;16) • t(14;20)

F. TRATAMIENTO

Como podemos observar en la Tabla 7, el tratamiento va a depender de la edad y comorbilidades del paciente. En el presente trabajo nos vamos a centrar en los pacientes jóvenes, en quienes el tratamiento está constituido por un régimen de inducción seguido de terapia de consolidación (trasplante autólogo) y mantenimiento. Generalmente se considera que pacientes <65-70 años son candidatos a trasplante y pacientes >65-70 años

no lo son, si bien en función del estado general y las comorbilidades estos límites son flexibles. (5)

Existen varias combinaciones óptimas para la inducción previa al trasplante autólogo. La combinación de Bortezomib -un inhibidor de proteosoma- Talidomida y dexametasona (VTD) puede llegar a obtener respuestas aproximadamente en el 90% de los pacientes, y es una de las combinaciones más utilizadas en nuestro medio. (1)

En pacientes candidatos a trasplante autólogo, tras 4-6 ciclos de inducción se procederá a la consolidación con la realización de un trasplante autólogo, utilizando un acondicionamiento mieloablatoivo basado en Melfalán. Posteriormente se administra mantenimiento con Lenalidomida, y en pacientes de alto riesgo citogenético se realiza un segundo trasplante autólogo (en “tándem”) antes de iniciar el mantenimiento. (1)

La terapia de Mantenimiento y las dosis mieloablativas prolongan el tiempo de remisión, pero el hecho de que se trata de un trasplante Autólogo (células del donante y receptor son las mismas), hace que la recaída de la enfermedad tras este tipo de trasplante sea la norma y ocurre tras una mediana de aproximadamente 5 años tras el inicio del mantenimiento. (1)

TABLA 7. TRATAMIENTO DE MM (3)

FASE	DESCRIPCIÓN (dosis en mg/m²) (días de administración)
INDUCCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Si >65 años: VMP junto a Rd (1,3mg, días 1, 4, 8 y 11) • Si <65 años: VTD c/4sem
CONSOLIDACIÓN	<p>Si QT-Continuar hasta completar 1 año</p> <p>Si auto-TPH-tras 6 ciclos de QT- MLF (200)</p>
MANTENIMIENTO	<p>Tras QT o auto-TPH dar Lenalidomida</p> <p>Bortezomib solo o con talidomida</p>
REFRACTARIEDAD	<ul style="list-style-type: none"> • TAL sola(200-400mg/día) ó TAL(200mg/día)+DXM(40mg ×4días/mes) + ciclofosfamida (50mg/día) • Revlimid 25mg/día ×21días/mes +DXM(40) (1-4 y 9-12) • Bortezomib: 1,3mg/m² días 1,4,8,11 cada 21 días +/- DXM

VMP: bortezomib, melfalán y prednisona; VTD: Bortezomib, Talidomida y dexametasona; Rd: Lenalidomida+dexametasona en bajas dosis; MLF: Melfalán; QT: quimioterapia; auto-TPH: trasplante autólogo; TAL: talidomida; DXM: dexametasona

G. TRASPLANTE ALOGÉNICO

Este tratamiento consiste en la infusión de células progenitoras hematopoyéticas de un donante compatible, en un paciente previamente acondicionado (QT con o sin RT), y tendrá como resultado una completa reconstitución de su sistema hematopoyético. Es el tratamiento de elección de múltiples hemopatías, malignas y no malignas, y su uso está en aumento constante. (2)

El objetivo del acondicionamiento en el alo-TPH es doble, por un lado erradicar la enfermedad residual que pueda quedar en el receptor, y por otro inmunodeprimir al receptor para permitir el injerto. Clásicamente el acondicionamiento que se utilizaba era mieloablativo, con alta intensidad de dosis, por lo que el alo-TPH sólo podía ser realizado en pacientes jóvenes y sin comorbilidades. En la última década se han introducido los acondicionamientos no mieloablativos, o de intensidad reducida, que son mejor tolerados, menos tóxicos, y que han permitido ofrecer el trasplante a pacientes mayores (hasta 70 años) y/o con comorbilidades. La eficacia de estos acondicionamientos de menor intensidad se basa en el efecto citotóxico de las células T del donante frente a las células malignas del receptor (Efecto Injerto Contra Tumor-EICT). (6)

Los progenitores hematopoyéticos pueden provenir de un donante emparentado o no emparentado (perteneciente al registro de donantes voluntarios internacional), pudiendo existir o no compatibilidad completa HLA. Puesto que la “probabilidad de tener un donante HLA idéntico entre los hermanos es del 25%” (2), es muy frecuente tener que buscar un donante en la red de donantes voluntarios no relacionados. Si no se obtuviera un donante óptimo no relacionado a tiempo, se puede optar por fuentes alternativas: trasplante haploidentico (de un familiar que comparte sólo uno de los dos haplotipos HLA), o progenitores hematopoyéticos obtenidos de cordón umbilical. (2)

Por otro lado, los precursores hematopoyéticos (CD34+) clásicamente se obtenían de la MO, mediante punción de las crestas iliacas, si bien actualmente es más frecuente el uso de la sangre periférica como fuente de progenitores, puesto que ante ciertos estímulos como la administración de G-CSF los progenitores salen de la MO a la sangre periférica y pueden ser recogidos mediante aféresis. Esta forma de obtención de las células madre, además de ser mejor tolerada por el donante, ofrece otros beneficios, como tener un tiempo de prendimiento hematopoyético inferior, y un mayor efecto injerto contra tumor. (2)

La principal causa de mortalidad tras el alo-TPH es la recaída de la enfermedad de base. Además, existe un alto porcentaje de pacientes que van a tener morbimortalidad relacionada con el propio trasplante por toxicidad inherente al procedimiento. De estas complicaciones, las más importantes son la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) y las infecciones. (4) (7)

La EICH se debe a que los linfocitos T del donante van a reconocer como extraños algunos antígenos del receptor, lo que va a derivar en un daño a los tejidos. Su incidencia depende de múltiples factores, siendo el más importante la compatibilidad HLA, si bien aproximadamente un 50% de los pacientes desarrollarán esta complicación (4). Existen dos formas de EICH, la EICH Aguda, que afecta predominantemente a piel, hígado y tubo digestivo, y la EICH Crónica, con manifestaciones tipo enfermedad autoinmune (2). A pesar de que la EICH es una causa importante de morbimortalidad, el desarrollo de EICH, especialmente de sus formas crónicas, se ha asociado a reducción de la recaída de la enfermedad de base y un incremento en la supervivencia, puesto que habitualmente el EICT va ligado a esta complicación. Esto es, los linfocitos T del donante pueden reconocer al huésped como extraño y desencadenar una reactividad anti-receptor (EICH). Sin embargo, estos mismos linfocitos T también son responsables de la beneficiosa reactividad anti tumor (EICT), que hace que el trasplante alogénico sea una estrategia tan eficaz en enfermedades hematológicas malignas. (2) (8)

H. TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

El uso de nuevos fármacos ha cambiado drásticamente la evolución de los pacientes con MM, y con ello, el papel del aloTPH en el MM se está redefiniendo. Actualmente las recomendaciones de los grupos de consenso se muestran en la Tabla 8. (6) (3)

El objetivo del alo-TPH en el MM es dotar al paciente de un sistema inmune sano que le permita luchar contra las células mielomatosas (Efecto Injerto Contra Mieloma). Por ello, y dada la alta mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de los condicionamientos mieloablativos en este grupo de pacientes, desde el año 2000 se utilizan regímenes de intensidad reducida para la realización del alo-TPH en el MM.

TABLA 8. RECOMENDACIONES DE ALO-TPH (1)

Como Primera línea: PACIENTES DE ALTO RIESGO:

TAPH seguido de alo-TPH (“tándem” TAPH / alo-TPH)

- ISS 3 + alguna de las siguientes:
 - Alteración/s citogenética/s de alto riesgo
 - ISS 3 + LDH elevada
 - Plasmocitoma de partes blandas
- Enfermedad mínima residual positiva tras TAPH + alteración citogenética de alto riesgo
- Leucemia de células plasmáticas

Recaída PRECOZ QUIMIOSENSIBLE: alo-TPH

auto-TPH: trasplante autólogo; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida están basados fundamentalmente en la utilización de una combinación de dos fármacos: fludarabina y melfalán. (1) Con ello, la MRT se ha reducido mucho (<20%), pero no así la recaída de la enfermedad, que sigue siendo muy frecuente (1).

Para tratar de mejorar los resultados del alo-TPH en el MM, en nuestro centro se han realizado dos modificaciones en la última década:

1. Por un lado, se ha añadido en el periodo del peritrasplante la utilización del bortezomib con un doble objetivo: aumentar el efecto antimieloma del acondicionamiento, y, por otro, reducir el riesgo de EICH grave (puesto que el bortezomib es capaz de bloquear la proliferación, activación y supervivencia de los linfocitos T aloreactivos, y con ello produce una depleción selectiva de la principal población inmune responsable de esta complicación).(13)
2. Por otro, hemos modificado el régimen de profilaxis de EICH, utilizando tacrólimus junto con rapamicina en sustitución de la ciclosporina y el micofenolato o la ciclosporina y el MTX que se utilizaban de forma clásica. (13)(14)

JUSTIFICACIÓN

Comentado [L1]: Pendiente de corregir

El alo-TPH es probablemente la única opción potencialmente curativa en pacientes con MM y factores de mal pronóstico. Sin embargo, la mortalidad asociada al procedimiento (especialmente ligada a la EICH) y la alta tasa de recaídas tras el alo-TPH, hacen que esta estrategia terapéutica esté sometida a continuo debate, especialmente en los últimos años, durante los cuales hemos asistido a una gran mejora en la supervivencia de estos pacientes debido a la incorporación de nuevos fármacos.

En los últimos años en el Servicio de Hematología del CAUSA se han incorporado dos estrategias en el campo del alo-TPH en pacientes con MM, dirigidas a reducir las tasas de EICH y de recaídas: la utilización del Bortezomib en el peritrasplante y la profilaxis de EICH con la combinación de tacrólimus y rapamicina.

Este estudio tiene como finalidad analizar tanto la seguridad como la eficacia de esta nueva aproximación terapéutica en los 19 pacientes que han recibido un alo-TPH por MM desde la introducción de esta nueva estrategia de alo-TPH.

OBJETIVOS

1. Describir las características clínico-biológicas y relacionadas con el trasplante de una serie de pacientes con Gammapatías Monoclonales que han recibido un alo-TPH con bortezomib peritrasplante asociado a la combinación de tacrólimus y rapamicina en el Servicio de Hematología del CAUSA
2. Analizar la seguridad y la eficacia de esta estrategia terapéutica en términos de Mortalidad relacionada con el trasplante, incidencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped aguda y crónica, Supervivencia libre de Progresión y Supervivencia Global.

METODOLOGÍA

En primer lugar, se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica en varias bases de datos como PubMed, EMBASE, SCOPUS y Cochrane, con el objetivo de obtener una correcta actualización sobre el MM: incidencia, edad de presentación y supervivencia, clínica, diagnóstico, nuevos marcadores pronósticos y amplio arsenal terapéutico.

En segundo lugar, se ha procedido a la elaboración de la base de datos. En ella se han incluido la totalidad de pacientes (n=19) con Gammapatías Monoclonales que han recibido un Alo-TPH desde Mayo de 2012 a Noviembre de 2016 en el Servicio de Hematología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes con Gammapatías Monoclonales diagnosticados de acuerdo con los criterios del “International Myeloma Working Group”, sometidos a alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida y utilización de Bortezomib en el peritrasplante asociado a la combinación de tacrólimus y rapamicina como profilaxis de EICH.

Las variables clínicas más relevantes analizadas fueron aquellas relacionadas con la enfermedad de base (componente monoclonal en suero y orina, LDH, B2M, alteraciones citogenéticas...) y con el procedimiento del trasplante (situación de la enfermedad en el momento del alo-TPH, tipo de donante, fuente de progenitores hematopoyéticos, datos de injerto hematopoyético, complicaciones relacionadas con el trasplante como la EICH aguda y crónica, respuesta alcanzada tras el trasplante, Supervivencia libre de progresión y Supervivencia global).

Para evaluar la respuesta al tratamiento utilizamos los criterios de respuesta consensuados por la IMWG en 2016 (Fig 1). La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) se definió como el tiempo desde el alo-TPH hasta la fecha de progresión o muerte por cualquier causa, o último seguimiento. La Supervivencia Global (SG) se definió como el tiempo desde el alo-TPH hasta la fecha de muerte o fecha de último seguimiento. La Mortalidad Relacionada con el Trasplante (MRT) se definió como la muerte por cualquier causa en pacientes sin recaída o progresión previa. La EICH aguda se clasificó en grados I-IV según los Criterios de Seattle modificados (poner la referencia 30 del artículo que te pasé para que vieras los métodos), mientras que la EICH crónica se clasificó en leve, moderada o severa de acuerdo a los criterios del National Institutes of Health (NIH). Los

pacientes que alcanzaron el injerto hematopoyético fueron considerados evaluables para EICHa, mientras que aquellos que injertaron y sobrevivieron al menos los primeros 100 días del trasplante fueron evaluables para EICH crónica.

Categorías de respuesta	CM (suero)	CM (orina)	IFE (suero)	IFE (orina)	CP en MO	sFLC ratio	IHQ/CMF
Remisión completa estricta (RCe)	Negativo				<5%	Normal	Negativa
Respuesta completa (RC)	Negativo				<5%	Alterado	N/A
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	↓>90%	<100 mg/24h	Positivo		N/A	N/A	N/A
Respuesta parcial (RP)	↓>50%	↓>90% y/o <200 mg/24h					
Respuesta menor (RM)	↓>25%	↓>50%					
Enfermedad en progresión (EP)	↑25% del valor de la mejor respuesta alcanzada			N/A	En MM no secretor: Incremento absoluto ≥10%	En MM no secretor: Incremento absoluto Dif FLC>10 mg/dL	N/A
	Incremento absoluto ≥0,5 g/dL	Incremento absoluto ≥200 mg/24 h					
Enfermedad estable (EE)	No cumple criterios de RCe, RC, MBRP, RP, RM, ni EP.						
Evaluación de la EMR en los pacientes que alcanzan RC							
EMR negativa por CMF	Ausencia de CP en MO clonales fenotípicamente aberrantes usando criterios Euro-Flow o método equivalente validado para la detección de una EMR con una sensibilidad mínima de 10 E-5.						
EMR negativa por molecular	Ausencia de CP en MO clonales por NGS. La definición de clonalidad requiere 2 lecturas de secuenciación idénticas utilizando una plataforma LymphoSIGHT o método equivalente validado con una sensibilidad mínima de 10 E-5.						
Imagen y EMR negativa	EMR negativa (por NGS y/o CMF) + desaparición de cualquier área de captación PET/TC respecto al diagnóstico o descenso de la captación SUV respecto al mediastino o al tejido de partes blandas adyacente.						
EMR negativa mantenida	Criterios de imagen y EMR negativa confirmados con al menos un año de diferencia. Las reevaluaciones consecutivas debe especificar la duración de la negatividad (EMR neg a los 5 años).						

FIGURA 1. CRITERIOS DE RESPUESTA CONSENSUADOS POR LA IMWG EN 2016. Adaptado de Kumar et al Lancet oncology 2016.

En cuanto al análisis estadístico, para la realización de las comparaciones se utilizaron los test no paramétricos (X^2 o test exacto de Fisher para variables categóricas y el test de Mann-Whitney para variables continuas). Para las curvas de Supervivencia se utilize el método de Kaplan-Meier, utilizando para la comparación el log-rank test. Los factores pronósticos para la SLP y SG se analizaron utilizando el “Cox proportional hazard model”. Aquellos factores que mostraron significación estadística ($P < 0.05$), así como aquellos clínicamente relevantes con $P < 0.1$ se incluyeron en el modelo multivariante de regresión de Cox. Los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

A. CARACTERÍSTICAS BASALES Y RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE DE LOS PACIENTES

Comentado [L2]: Junta los dos primeros puntos (ajusta en el índice).

Un total de 19 pacientes con Gammapatías Monoclonales que fueron sometidos a ALO-TPH en el Servicio de Hematología del CAUSA durante el periodo que abarca 05/2012 a 11/2016, cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados en este estudio. Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 9.

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS BASALES

VARIABLES	N (%) / Mediana (rango)
N	19
EDAD (AÑOS)	57_(40-69)
SEXO MASCULINO / FEMENINO	13_(68,4%)/_6_(31,6%)
ENFERMEDAD:	
• MM	15_(79%)
• LCP	3_(16%)
• AL	1_(5%)
TIPO DE MM:	
• IG,G	14_(74%)
• IG,A	2_(11%)
• BJ	2_(11%)
• OTROS	1_(4%)
ISS AL DIAGNÓSTICO: I/_II/_III	7_(36,8%)/_8_(42,1%)/_4_(21,1%)
% PACIENTES CON CITOGENÉTICA DE ALTO RIESGO ^a	10 (53%)
NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO PREVIAS	3 (1-6)
TASPE PREVIO:	
• SI	18_(95%)
• NO	1_(5%)
ESTADO DE LA ENFERMEDAD AL ALOTPH:	
• RC	6_(31,6%)
• RP	11_(57,9%)
• EE	1 (5,3%)
• PROGRESIÓN	1 (5,3%)
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR AL ALOTPH	
• SI	8 (42,1%)
• NO	11_(57,9%)

a: Consideradas de alto riesgo la t(4;14), t(14;16), del17p

Hay 13 (68,4%) varones y 6 (31,6%) mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años (40–69). En relación con la Enfermedad de base, 15 pacientes (79%) tenían un MM, 3 pacientes (16%) una Leucemia de Células Plasmáticas y 1 paciente (5%) una Amiloidosis Primaria (AL).

En el momento del diagnóstico, 8 pacientes tenían un ISS II (42,1%) , 7 pacientes un ISS I (36,8%) y 4 pacientes (21,1%) presentaban un ISS III. El porcentaje de pacientes portadores de citogenética de alto riesgo fue del 53% y más del 65% de los pacientes tenían enfermedad activa en el momento del alo-TPH, presentando en más de un 40% de los casos enfermedad extramedular.

CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

Las características relacionadas con el ALO-TPH se describen en la tabla 10..

TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

VARIABLES	N (%) / MEDIANA (RANGO)
ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO (Fludarabina 90 mg/m ² + Melfalán 140 mg/m ² + Bortezomib 2.6 mg/m ²)	19 (100%)
<u>DONANTE</u>	
• <u>EMPARENTADO HLA IDÉNTICO</u>	15 (78,9%)
• <u>NO EMPARENTADO HLA IDÉNTICO</u>	4 (21,1%)
<u>EDAD DEL DONANTE</u>	49 (30-77)
<u>DONANTE SEXO MASCULINO/ FEMENINO</u>	12 (63,2%) / 7 (36,8%)
<u>PROGENITORES DE SANGRE PERIFÉRICA</u>	19 (100%)
<u>NUMERO DE CD34 X10⁶ /KG RECEPTOR</u>	5,92 (3,33 - 8,20)
<u>PROFILAXIS EICH</u>	
• <u>TACRÓLIMUS+RAPAMICINA+BZ</u>	19 (100%)

Las características relacionadas con el ALO-TPH se describen en la tabla 11. 15 pacientes (78,9%) recibieron progenitores hematopoyéticos de un donante emparentado HLA idéntico, mientras que 4 alo-TPH (21,1%) se realizaron a partir de un donante no emparentado HLA idéntico. La mediana de edad de los donantes fue 49 años (30-77), siendo el sexo predominante el masculino (63,2%). En la totalidad de los pacientes se realizó un alo-TPH con acondicionamiento de intensidad reducida, siendo el esquema utilizado “Fludarabina 90 mg/m² + Melfalán 140 mg/m² + Bortezomib 2.6 mg/m²”. La fuente de progenitores fue la sangre periférica en todos los pacientes, con una mediana de células CD34 infundidas de 5,92 CD34x10⁶/kg de receptor (3,33-8,20).

La profilaxis de EICH se realizó con la combinación de tacrolimus y rapamicina, junto con bortezomib 1.3 mg/m² los días +1, +4 y +7 del trasplante.

B. EVOLUCIÓN TRAS ALO-TPH: INJERTO HEMATOPOYÉTICO, ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED Y RESPUESTA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La evolución de los pacientes en cuanto al injerto hematopoyético, la EICH y la respuesta de la enfermedad de base se encuentra descrita en la tabla 11.

TABLA 11. EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE ALOGÉNICO

VARIABLES	N (%) / MEDIANA
INJERTO:	
• Neutrófilos >_500 /microL	DIA + 15 (6-27)
• Plaquetas >_20.000 / microL	DIA + 11 (0-58)
EICH AGUDO(EICHA)	
• GRADOS I-IV	17(89,5%)
• GRADO I-II/_III-IV	14 (73,7%) / 3 (15,8%)
EICH_AGUDO: ÓRGANOS AFECTADOS	
• TUBO DIGESTIVO	8(42%)
• TUBO DIGESTIVO + PIEL	4(21%)
• PIEL	4(21%)
• HÍGADO	1(5%)

EICH AGUDO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

• RESPUESTA COMPLETA	14(73,6%)
• RESPUESTA PARCIAL	1(5,3%)
• ENFERMEDAD ESTABLE	1(5,3%)
• PROGRESIÓN	1(5,3%)
• NA	2(10,5%)

EICH CRÓNICO

• PRESENCIA DE EICH CRÓNICO	3(15,8%)
• EXTENSA/LIMITADA	2(10,5%) / 1(5,3%)
• LEVE/ MODERADO/ SEVERO	1(5,3%) / 1(5,3%) / 1(5,3%)

EICH CRONICO RESPUESTA

• RC	1(5,3%)
• RP	2(10,5%)

ENFERMEDAD AL DIA +100 TRAS EL ALO-TPH

• RESPUESTA COMPLETA	11(57,9%)
• MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL	1(5,3%)
• RESPUESTA PARCIAL	5(26,3%)
• ENFERMEDAD ESTABLE / PROGRESIÓN	1(5,3%)
• NE	1(5,3%)

En relación con el injerto hematopoyético, ningún paciente presentó fallo de injerto, siendo la mediana de recuperación de neutrófilos (> 500 neutrófilos / microL) y de plaquetas (>20000 / microL) en el día + 15 (6-27) y + 11 (0-58) tras la infusión de progenitores, respectivamente.

En cuanto al desarrollo de EICH, a pesar de que un porcentaje muy elevado de pacientes desarrolló EICH aguda (89,5%, n=17), ésta fue mayoritariamente leve (grados I-II en 14 pacientes, 73,7%), siendo las formas graves de EICH agudo muy poco frecuentes (15.8%, n=3). El órgano más frecuentemente afecto por esta complicación fue el tracto gastrointestinal (n=8, 42%), siendo importante destacar que la gran mayoría de pacientes (73.6%, n=14) alcanzaron respuesta completa con el tratamiento de primera

línea con corticoides. Por otro lado, 3 pacientes (15.8%) desarrollaron EICH crónica, siendo severa en tan sólo 1 paciente.

Todos los pacientes fueron reevaluados con Aspirado de Médula Ósea, PET TAC y sistemáticos de sangre y orina para valorar el estado de la enfermedad de base en el día +100 tras el trasplante alogénico. En ese momento, 11 pacientes (57,9%) se encontraban en situación de Respuesta Completa, mientras que un paciente presentó progresión de la enfermedad y un paciente falleció antes del día 100 debido a una Neumonía Bilateral.

C. ANÁLISIS GLOBAL DEL ESTUDIO

TABLA 12. RECAÍDAS

SI/NO	13 (68,4%) / 6 (31,6%)
EXTRAMEDULAR	
• SI	5 (38%)
• NO	8 (62%)

Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 30 meses (5-54), 6 pacientes (31,6%) mantuvieron la respuesta alcanzada tras el alo-TPH, mientras que 13 pacientes (68,4%) presentaron recaída o progresión de la enfermedad. Con respecto a la localización de la recaída, en 5 casos (38%) el estudio evidenció enfermedad extramedular (tabla 12).

Comentado [S.3]: Aquí es el rango de la SLP?

Comentado [L4]: Aquí lo suyo sería decir si era: sistémica +- extramedular, o sólo extramedular. Te pasé los datos.

Comentado [S.5R4]: Aquí no encuentro donde están esos datos, solo tengo una tabla que pone a/c extramedular con si y no... no tengo una q diferencie cd es extramedular solo vs sistémica..

Comentado [S.6R4]:

TABLA 13. STATUS DEL ULTIMO SEGUIMIENTO

VIVOS	7(37%)
MUERTOS	12(63%)
• MUERTE RELACIONADA CON EL TRASPLANTE (MRT)	3(25%)
• PROGRESIÓN	9(75%)

En el momento del último seguimiento 7 pacientes (37%) permanecían vivos y 12 pacientes (63%) habían fallecido (Tabla 13). La causa más frecuente del éxito fue la

progresión de la enfermedad de base (9/12, 75%), mientras que la Mortalidad relacionada con el trasplante en el día +100 fue del 5,3%, y global del 25% (n=3). Las causas de muerte relacionada con el procedimiento fueron el desarrollo de Neumonía bilateral, Encefalitis límbica

Comentado [S.7]: Aquí puse la persona q murió antes del día 100, es eso?

Comentado [S.8]: Las causas las he visto en SPSS pero me falta la causa de uno de ellos

TABLA 14. TASAS DE RESPUESTA CON EL ALOTPH

	ENFERMEDAD EN EL ÚLTIMO SEGUIMIENTO	ENFERMEDAD AL DIA +100 TRAS EL ALO-TPH
RC	6(31,6%)	11(57,9%)
MBRP	1(5%)	1(5,3%)
RP	1(5%)	5(26,3%)
EE	1(5%)	1(5,3%)
Progresión	10(53,4%)	1(5,3)

En la tabla 14 podemos observar la situación de la enfermedad de base en el momento del último seguimiento, comparada con la enfermedad al día +100. Como se puede observar, más de la mitad de los pacientes (n=10, 53.4%), se encuentran en progresión y sólo 6 pacientes (31.6%) mantienen la situación de remisión completa.

D. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION (SLP)

Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 30 meses (5-54), la SLP a 1, 2 y 5 años fue de 63%, 51,5%,8%, respectivamente (gráfica 1).

Al analizar las variables que influyeron en la SLP (tabla 15), en el análisis univariante la variable con un mayor impacto desfavorable fue el desarrollo de la EICH aguda. También fueron significativas la enfermedad pre-TPH la existencia de Enfermedad Extramedular (0,002) y la situación de la enfermedad en la reevaluación del día DIA + 100 tras el trasplante. En el gráfico 2 podemos observar la representación gráfica de estas variables con el p-valor alcanzado.

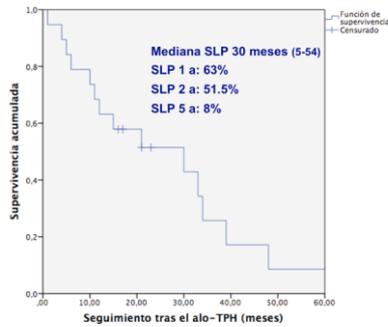
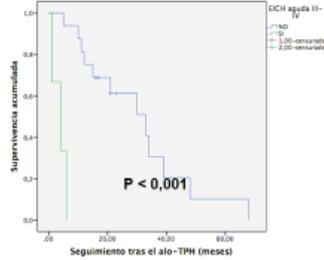
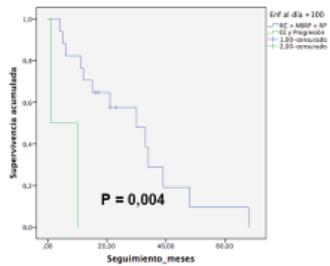
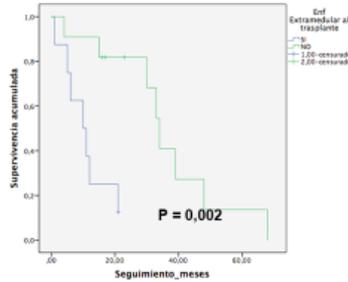
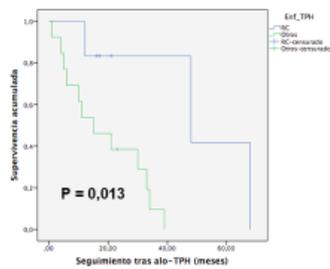


GRAFICO1. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

TABLA 15. ANALISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

VARIABLE	p VALOR
ENFERMEDAD TPH	0,013
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	0,002
ENFERMEDAD DIA 100	0,004
EICH AGUDO	<0,001



GRAFICA 2. ANALISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

Para el análisis Multivariante (variables con un $p < 0,05\%$) utilizaremos la Regresión de Cox con el objetivo de establecer cual la variable más estadísticamente significativa cuando comparada a todas las otras

TABLA 16. ANALISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP)

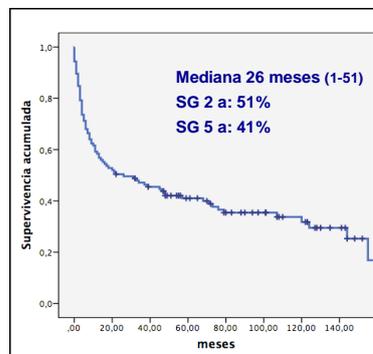
VARIABLE	p VALOR	HR (95% CI)
ENFERMEDAD TPH	0,047	9.3 (1.03-84.4)
EICH AGUDO	0,029	19.9 (1.3-289)

En la Tabla 16, podemos verificar que la Enfermedad TPH (0,047) y el EICH AGUDO (0,029) son significativos en el análisis multivariante de SLP.

SUPERVIVENCIA GLOBAL(SG)

Tras una mediana de seguimiento para pacientes vivos de 26 meses (1-51), la SG a 2 y 5 años fue de fue de 51% y 41% (gráfica 3).

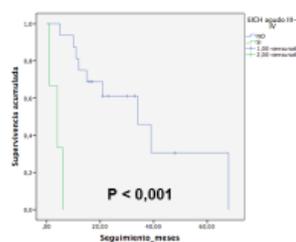
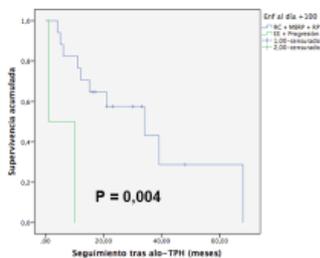
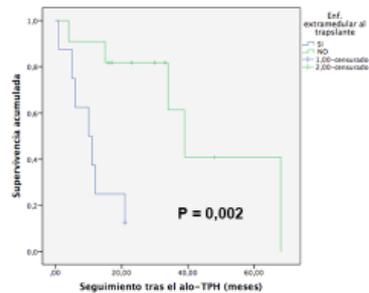
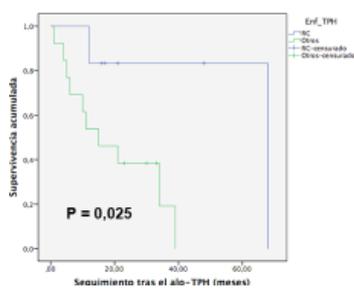
En el análisis univariante, el desarrollo de EICH agudo, la enfermedad activa en el momento del trasplante, la presencia de enfermedad extramedular y el no alcanzar respuesta en día +100, fueron los factores con impacto desfavorable en la SG, reflejadas en la tabla 17.



GRAFICA3. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

TABLA 17. ANALISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

VARIABLE	p VALOR
ENFERMEDAD TPH	0,025
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR	0,002
ENFERMEDAD DIA 100	0,004
EICH AGUDO	<0,001



GRAFICA 4. ANALISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

TABLA 18. ANALISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

VARIABLE	p VALOR	HR (95% CI)
EICH AGUDO	0,028	20.19 (1.2-295)

En el análisis multivariante el único factor que mantuvo su significación estadística fue el desarrollo de EICH Agudo.

DISCUSIÓN

En el análisis realizado para este trabajo, merece la pena destacar las características clínico-biológicas de los pacientes así como las relacionadas con el trasplante de nuestra serie, pues la población seleccionada tenía un mal pronóstico, definido por: 3 pacientes con Leucemia de Células Plasmáticas y un paciente con MM asociado a Amiloidosis Primaria, más de la mitad de los pacientes con ISS > 1, 53% de los pacientes portadores de citogenética de alto riesgo, más del 65% de los pacientes tenían enfermedad activa en el momento del alo-TPH tras una mediana de 3 líneas de tratamiento previas, presentando en más de un 40% de los casos enfermedad extramedular. Por otro lado, dado el debate al que está sometido el papel del alo-TPH en MM, los pacientes que se sometieron a alo-TPH fueron pacientes que no tenían otra alternativa terapéutica.

Se ha analizado la seguridad y la eficacia de esta estrategia terapéutica en términos de Mortalidad relacionada con el trasplante, incidencia de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) aguda y crónica, Supervivencia libre de Progresión y Supervivencia Global.

En este sentido, los resultados en cuanto EICH fueron prometedores, puesto que a pesar de que la incidencia de EICH aguda fue elevada (89,5%), la mayoría de los pacientes desarrollaron las formas leves de esta complicación, siendo sólo 3 pacientes (15,8%), los que desarrollaron EICH aguda grave. Además, merece la pena destacar la alta tasa de pacientes que alcanzaron respuesta completa con el tratamiento de primera línea con esteroides (73,6%). En la misma línea, la incidencia de EICH crónica fue

llamativamente baja, puesto que un 15,8% de pacientes desarrollaron esta complicación, siendo en sólo uno de los casos una forma grave. Estos datos favorables de EICH han supuesto que la MRT al día + 100 y global haya sido de un 5,3% e 63%, respectivamente, siendo por tanto significativamente más bajas que las descritas en la bibliografía (11)(6)(4).

Por el contrario, y a pesar de que otro de los objetivos de la nueva estrategia de aloTPH en MM implantada en nuestro centro era la reducción de las recaídas de la enfermedad de base, los resultados a este respecto no fueron óptimos. Así, a pesar de que la tasa de respuestas globales de la enfermedad de base alcanzada al día +100 fue superior al 95%, la SLP a 1, 2 y 5 años fue de sólo un 63%, 51,5%, 8% respectivamente, siendo llamativa la alta tasa de afectación extramedular a la recaída (38%). Ello ha supuesto que la causa principal de mortalidad en nuestra serie haya sido la progresión de la enfermedad (9(75%)), con datos de SG a 2 y 5 años del 51% y, 41%, respectivamente.

Por otro lado, a pesar del bajo número de pacientes, hemos podido realizar un estudio de los factores que impactaron en la SLP y la SG. En este sentido, la presencia de enfermedad activa en el momento del trasplante, especialmente con afectación extramedular, el estado de la enfermedad en el día + 100 del trasplante y el desarrollo de EICH aguda fueron factores desfavorables para SLP y SG en el análisis univariante, si bien sólo mantuvo la significación estadística en el modelo multivariante la enfermedad al trasplante y la EICH aguda para la SLP y la EICH aguda para la SG. El hecho de que el desarrollo de EICH crónica, íntimamente ligada de forma clásica al efecto injerto contra Mieloma del aloTPH, no tenga valor pronóstico, puede estar en el contexto del bajo número de casos que desarrollaron esta complicación, si bien también podría traducir el hecho de que el bortezomib peritrasplante, con su efecto proapoptótico selectivo de los linfocitos T responsables de la EICH, sea capaz de conseguir la tan deseada separación de la EICH y el EICT.

CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados obtenidos y puestos en el contexto de los resultados publicados en la literatura:

- Es de suma importancia la realización de una buena historia clínica describiendo las características clínico-biológicas de los pacientes y de su enfermedad, de manera basal y evolutiva, para poder evaluar la respuesta al trasplante alogénico.
- Aunque la muestra analizada es pequeña, los resultados obtenidos han permitido identificar algunas variables como situación de la enfermedad pre-trasplante, la presencia de enfermedad extramedular, respuesta al día +100 y desarrollo de EICH agudo que tienen valor pronóstico independiente en la evolución de los pacientes con MM sometidos a alo-trasplante.
- La profilaxis de EICH con bortezomib añadido a tacrólimus y rapamicina redujo de una manera significativa la MRT con respecto a las estrategias convencionales de prevención de la EICH.
- El trasplante alogénico en MM, aunque en el futuro entrará en competencia con nuevas estrategias de terapia celular, puede ser hoy considerado como una estrategia potencialmente curativa, especialmente para pacientes jóvenes con recaídas precoces tras trasplante autólogo.

BIBLIOGRAFIA

1. Miguel JFS, Sánchez-Guijo F. HEMATOLOGÍA Manual Básico Razonado. 4th ed.: Elsevier; 2015.
2. Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de Trasplante Hematopoyético. 5th ed.: Antares; 2016.
3. Sanz MA, Carreras E. Manual Práctco de Hematología Clínica. 3rd ed.: Antares; 2008.
4. Kasper , Fauci , Hauser , Longo , Jameson , Loscalzo. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed.: AMGH Editora; 2017.
5. Mateos M, Ocio E, Paiva B, et al. Treatment for newly diagnosed multiple myeloma patients in 2015. *Blood Rev.* 2015; 29: p. 387-403.
6. Dhakal B, Vesole D, Hari P. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma:is there a future? *Bone Marrow Transplant.* 2016 Enero 4.
7. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3: p. 285–299.
8. Ferrara JL LJPRPHE. Graft-versus-Host Disease. *Lancet.* 2009; 373: p. 1550–1561.
9. Pérez-Simón JA e, Caballero D, Mateos M, San Miguel J. Graft vs. host disease and graft vs. myeloma effect after non-myeloablative allogeneic transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 19 June 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15223629>
10. Díez-Campelo M e, Pérez-Simón J, Ocio E, Castilla C, González-Porras J, Sánchez-Guijo F et al. CD34 + cell dose and outcome of patients undergoing reduced-intensity-conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 19 June 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621799>

11. Caballero-Velázquez T, López-Corral L, Encinas C, Castilla-Llorente C, Martino R, Rosiñol L et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantatio... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 19 June 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772672>
12. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp* 2005;78: 222-230.
13. Blanco B, Perez-Simon J, Sanchez-Abarca L, Caballero-Velazquez T, Gutierrez-Cossio S, Hernandez-Campo P et al. Treatment with bortezomib of human CD4+ T cells preserves natural regulatory T cells and allows the emergence of a distinct suppressor T-cell population. 2009.
14. Caballero-Velazquez T, Sanchez-Abarca L, Gutierrez-Cosio S, Blanco B, Calderon C, Herrero C et al. The novel combination of sirolimus and bortezomib prevents graft-versus-host disease but maintains the graft-versus-leukemia effect after allogeneic transplantation. 2012.
15. Palma R Carmen Luz, Grünholz G Daniela, Osorio S Guido. Amiloidosis, Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 Jun Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000600006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005000600006>.
16. Khosravi Shahi P.. Leucemia de células plasmáticas: variante rara del mieloma múltiple. Caso clínico. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2005 : 532-534. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005001100007&lng=es.

