



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR  
ZUBIRÁN

**Talidomida, Ciclofosfamida Intravenosa y Dexametasona  
(TaCyDex) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: Tasas de  
respuesta, Tiempo a la progresión y Supervivencia**

TÉSIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD  
EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA  
DRA. FLOR MARÍA ARMILLAS CANSECO

TUTOR DE TESIS:  
DRA. DÉBORAH MARTÍNEZ BAÑOS

Ciudad de México

Agosto 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Talidomida, Ciclofosfamida Intravenosa y Dexametasona (TaCyDex) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: Tasas de respuesta, Tiempo a la progresión y Supervivencia**

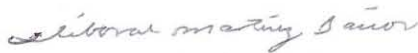


Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



Dra. Déborah Martínez Baños  
Tutor de Tesis

Profesora Titular del Curso de Posgrado en Hematología  
Departamento de Hematología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dra. Flor María Armillas Canseco  
Residente de 3er año de Hematología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## **ÍNDICE**

I. Marco teórico y antecedentes

II. Planteamiento del problema y justificación

III. Objetivos

IV. Metodología

V. Resultados

VI. Discusión

VII. Conclusiones

VIII. Referencias

## **I. Marco teórico y antecedentes.**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de células B caracterizada por la proliferación excesiva de células plasmáticas en la médula ósea y por la presencia de una proteína monoclonal (proteína M) en suero y/u orina <sup>1</sup>. Representa el 10% de las neoplasias hematológicas en países occidentales <sup>2</sup>. La quimioterapia de inducción seguida por auto-trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) se considera el tratamiento estándar en pacientes candidatos a trasplante <sup>3</sup>. El pronóstico del MM ha mejorado debido al desarrollo de agentes novedosos, sin embargo muchos de estos nuevos fármacos no son costeables para el sistema de salud de países en vías de desarrollo. La combinación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona ha sido ampliamente utilizada como tratamiento de primera línea y de rescate en pacientes candidatos y no candidatos para auto-trasplante de CPH con tasas de respuesta global (RG) que oscilan entre 63.8% a 87.7% <sup>4-8</sup>. El efecto anti-mieloma de estos fármacos es basado principalmente en su actividad inmunomoduladora. La talidomida es un derivado del ácido glutámico que existe como una mezcla de enantiómeros; su mecanismo de acción es complejo e incluye la inhibición de la angiogénesis por la interrupción de procesos mediados por el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF- $\beta$ ) o el factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF) <sup>9-11</sup>. La ciclofosfamida es un agente alquilante que muestra actividad anti-mieloma y ejerce efectos sinérgicos con fármacos inmunomoduladores. Estas drogas se han combinado previamente: la talidomida se ha utilizado en dosis altas (300-800 mg/día) y bajas (50-200 mg/día);, la ciclofosfamida se ha administrado en formulaciones orales hiperfraccionadas (no disponibles en México) y dosis intravenosas de hasta 400 mg/m<sup>2</sup> <sup>4-5,12-14</sup>.

La falla renal secundaria al mieloma es una complicación común, presente en 20-40% de los pacientes <sup>15</sup>. Previamente se ha reportado que la terapia con agentes no novedosos conlleva a una pobre recuperación de la función renal con respuestas renales completas

del 16% <sup>16</sup>. Roussou y cols. reportaron una respuesta renal completa del 45% con esquemas de combinación a base de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona a dosis altas (TCD) <sup>17</sup>.

## **II. Planteamiento del problema y justificación.**

El esquema de inducción con TaCyDex es utilizado en nuestra población de pacientes candidatos y no candidatos a un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, debido a su efectividad y bajo costo. La dosis y el esquema de ciclofosfamida es variable entre estudios, sin embargo, la ciclofosfamida a dosis de 900 mg/m<sup>2</sup> IV en el D1 utilizada en nuestro esquema no ha sido evaluada en estudios previos.

Previamente se ha reportado que la terapia con agentes no novedosos (es decir que no incluyen un inhibidor de proteasoma o inmunomoduladores como lenalidomida) conlleva pobre recuperación de la función renal, sin embargo, la respuesta renal con el esquema de inducción TaCyDex no ha sido reportada.

### **III. Objetivos.**

#### **Objetivo principal**

- Evaluar las tasas de respuesta y la toxicidad del esquema de inducción a base de TaCyDex.

#### **Objetivos Específicos.**

- Evaluar la respuesta renal, la eficacia de la movilización de células progenitoras hematopoyéticas y la supervivencia en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico



#### **IV. Metodología.**

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes con MM que recibieron tratamiento de inducción con TaCyDex entre el periodo agosto de 2012 a marzo 2017. El estudio fue aprobado por el comité de ética local (número de protocolo: HEM-2629-18-18-1).

Todos los pacientes tenían diagnóstico de MM sintomático conforme a los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) <sup>18</sup>. Los pacientes recibieron talidomida 100 mg/día VO, ciclofosfamida 900 mg/m<sup>2</sup> IV (día 1), y dexametasona 40 mg VO los días 1-4, 9-12, 17-20 en ciclos de 28 días.

Se administró profilaxis para trombosis venosa profunda en todos los pacientes siguiendo las recomendaciones del IMWG <sup>19</sup>.

La evaluación de la enfermedad se realizó de acuerdo a los criterios de respuesta del IMWG <sup>20</sup>.

La toxicidad del esquema se clasificó según los criterios de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0 <sup>21</sup>. Los lineamientos para las modificaciones de las dosis se muestran en el Cuadro I.

La estratificación del riesgo citogenético fue clasificado y dividido en riesgo estándar y riesgo alto basado en cariotipo por bandas G y FISH. Se consideró citogenética de alto riesgo hipodiploidía y del13; o FISH (del 17p13.1, t(4;14)). Enfermedad de riesgo estándar fue definida por hiperdiploidías o t(11;14) si se contaba con este estudio <sup>22</sup>.

El trasplante autólogo de CPH se realizó posterior al tratamiento de inducción en aquellos que alcanzaron por lo menos una respuesta parcial y que se consideraron candidatos. Los esquemas de movilización que se utilizaron fueron ciclofosfamida a dosis altas 3 g/m<sup>2</sup> más factor estimulante de granulocitos (FEG) 10 µg/kg/día, o únicamente FEG 10 µg/kg/día.

Posterior a la cosecha los pacientes candidatos fueron sometidos a trasplante con uno o dos cursos de dosis altas de melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> (MEL-200) dependiendo el caso.

Falla renal asociada a mieloma se definió acorde a la revisión de los criterios diagnósticos de mieloma múltiple del IMWG (Cre>2 mg/dl o TFG<40 ml/min) <sup>18</sup>. Para evaluar la respuesta renal al tratamiento se usaron los criterios para definición de respuesta renal al tratamiento anti-mieloma <sup>23</sup> los cuales se muestran en el Cuadro II.

El tiempo a la progresión (TTP) se calculó desde el inicio de tratamiento a la progresión de la enfermedad incluyendo muertes que resultaron de causas diferentes a la progresión de la enfermedad. Los pacientes que no presentaron progresión se censaron acorde a la fecha del último seguimiento.

La supervivencia global (SG) se definió como el periodo del inicio de tratamiento a la fecha del último seguimiento o muerte por cualquier causa.

## **Estadística**

Las variables cualitativas se reportaron en frecuencia y porcentaje; mientras que las variables cuantitativas se presentaron en promedio y desviación estándar si seguían una distribución gaussiana, o en mediana y rango en caso contrario. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución gaussiana de las variables cuantitativas. Se realizó prueba exacta de Fisher para buscar asociación entre presentar respuesta completa a TaCyDex y el riesgo de la enfermedad (riesgo estándar vs riesgo alto).

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular la SG y el TTP. Mediante la prueba de log-rank se determinó si existían diferencias en la SG y en el tiempo a la progresión de

acuerdo al riesgo de la enfermedad (riesgo estándar vs riesgo alto) y de acuerdo a la función renal al diagnóstico (deteriorada vs conservada).

Se utilizó regresión de Cox para la búsqueda de factores de riesgo asociados a mortalidad y a progresión de la enfermedad. Se estableció un nivel de significancia menor de  $p = .05$ .

El análisis estadístico fue realizado con el software estadístico SPSS versión 22.0.

## **V. Resultados.**

### **Características de los pacientes**

Treinta y tres pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Las características demográficas de los pacientes al diagnóstico se muestran en el Cuadro III. La mediana de edad al diagnóstico fue 55 años (rango 37-66 años). Cincuenta y siete por ciento de los casos fueron hombres. Veintitrés pacientes (71.9%) tenían enfermedad en estadio clínico avanzado acorde al International Staging System <sup>24</sup>. Dieciséis pacientes (48.5%) cumplieron con la definición de deterioro de la función renal por mieloma y sólo 3 de ellos requirieron terapia renal sustitutiva. El 24.2% de los pacientes fueron considerados de riesgo alto conforme a lo previamente establecido. Catorce pacientes (42.4%) fueron candidatos para quimioterapia a dosis altas seguido por auto-trasplante de CPH.

### **Respuesta a tratamiento**

La mediana de ciclos de quimioterapia recibidos con TaCyDex fue de 6 (rango 2-14 ciclos). En 2 pacientes no se pudo evaluar la respuesta debido a que no se obtuvo ninguna respuesta con los primeros 2 ciclos de quimioterapia con TaCyDex. Las respuestas al tratamiento en los 31 pacientes sometidos a evaluación son mostradas en la (Figura 1). Catorce pacientes fueron evaluados posterior a 3 ciclos y el resto posterior a 4 ciclos. Al realizar la evaluación de la máxima respuesta alcanzada 8 (25.8%) alcanzaron respuesta completa (RC), 7 (22.58%) muy buena respuesta parcial (MBRP), 14 (45.16%) respuesta parcial (RP), lo cual conlleva RG del 93.54%. La mediana de duración de la respuesta fue de 15 meses (rango 2-39 meses). Se obtuvo RC en 30.4% (n = 7) de los pacientes de riesgo estándar y en 11.1% (n = 1) de los pacientes de riesgo alto; dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.386).

Al realizar la evaluación de la respuesta renal al tratamiento anti-mieloma con TaCyDex posterior a 3 o 4 ciclos, 11 pacientes (68.7%) presentaron una respuesta renal completa, 1(6.25%) presentó una recuperación parcial de la función renal y 4(25%) presentó una respuesta menor.

A una mediana de seguimiento de 17 meses (rango 3-57 meses), 23 pacientes (69.6%) progresaron y 6 (18.2%) habían fallecido. La SG a uno y tres años fue de 93.4%, IC 95% (84.6, 100.0) y de 63.1%, IC 95% (37.8, 88.4), respectivamente (Figura 2). La mediana de TTP fue de 19 meses, IC 95% (9.2, 28.8), siendo el TTP a 1 y 3 años de 59.9%, IC 95% (40.1, 79.7) y de 0%, IC 95% (0, 0), respectivamente (Figura 3). Al separar a los pacientes por riesgo, el grupo de riesgo alto mostró diferencias pronósticas significativas en la SG en comparación con el grupo de riesgo estándar ( $p = 0.043$ ) así como también en el TTP ( $p = 0.020$ ) (Figura 4 y 5). La SG a 1 y 3 años en el grupo de riesgo estándar fue de 100%, IC 95% (100.0, 100.0) y de 77.1%, IC 95% (48.9, 100.0), respectivamente en comparación con el grupo de riesgo alto, con SG a 1 y 3 años del 76.2%, IC 95% (47.2, 100.0) y de 38.1%, IC 95% (0.0, 78.1), respectivamente. La mediana de TTP en el grupo de riesgo estándar en comparación con el grupo de riesgo alto fue de 30 meses vs 7 meses.

No se encontraron diferencias significativas en la SG ( $p = 0.371$ ) y TTP ( $p = 0.346$ ) acorde a la presencia de deterioro de la función renal al diagnóstico.

### **Recolección de células progenitoras y trasplante autólogo**

Dieciséis pacientes fueron sometidos a cosecha de CPH, 12 pacientes utilizaron FEC-G 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y cuatro pacientes la combinación de ciclofosfamida a dosis altas más FEC-G. La mediana de células CD34+ movilizadas fue de  $4.49 \times 10^6$  cel/kg (rango 0-6.8). Solo un paciente no movilizó y otro decidió criopreservar para someterse a trasplante al momento

de la recaída. Catorce pacientes se sometieron a trasplante y al realizar evaluación de la respuesta posterior al trasplante autólogo, siete pacientes lograron profundizar su respuesta, 5 alcanzaron RC, y 2 lograron MBRP. Cinco pacientes mantuvieron la misma respuesta posterior al primer trasplante autólogo, y en un paciente no se evaluó la respuesta ya que se sometió en breve a un segundo trasplante. Solo un paciente presentó recaída serológica posterior al primer trasplante.

Cuatro pacientes se sometieron a un segundo trasplante con lo cual 3 pacientes más profundizaron su respuesta a RC.

### **Toxicidad**

Un total de 215 ciclos de TaCyDex fueron administrados. Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron neuropatía periférica sensitiva la cual se desarrolló en 22 pacientes (66.7%) en su mayoría grado 1 o 2, solo dos casos requirieron la suspensión por neuropatía periférica grado 4. Otro evento adverso importante fueron los eventos infecciosos en 21 pacientes (63.6%), en su mayoría grado 3. No hubo muertes asociadas a infección. Los eventos adversos hematológicos y no hematológicos son descritos en el Cuadro IV.

Veintiún pacientes (63.6%) requirieron en algún momento del tratamiento ajuste de la dosis. La dexametasona se redujo a nivel 1 en 3 pacientes, de los cuales 2 requirieron ajuste a nivel 2. Nueve pacientes requirieron ajuste a nivel 2 de manera inicial, asociado a efectos adversos como palpitaciones, debilidad, ansiedad o hiperglucemia. La talidomida fue reducida en seis pacientes de los cuales en 2 se requirió suspensión indefinida. Solo hubo un evento de tromboembolismo pulmonar y un episodio de bradicardia asociada a talidomida que conllevaron la discontinuación del fármaco. Tres pacientes recibieron ciclofosfamida al 50% ya que se encontraban en hemodiálisis.

**Cuadro I. Modificación de dosis acorde a los criterios del CTCAE 4.0**

Fármaco	Modificación de dosis
Talidomida	<p>a) Neuropatía periférica:</p> <p>Toxicidad grado 1: reducción en 50%</p> <p>Toxicidad grado 2: discontinuar talidomida hasta resolución de los síntomas o disminución a grado 1, y reiniciar al 50%.</p> <p>Toxicidad grado 3 o 4: Suspender indefinidamente.</p> <p>b) Cualquier otra toxicidad grado 2: reducir talidomida en 50% (si la dosis era de 50 mg, administrar en días alternos).</p> <p>c) Cualquier otra toxicidad grado 3: Descontinuar talidomida, si mejoría a grado <math>\leq 2</math>, entonces reiniciar a 50% de la dosis inicial.</p>
Dexametasona	<p>Toxicidad <math>\geq</math> grado 3: discontinuar dexametasona hasta resolución de los síntomas y reiniciar con reducción de dosis a un nivel:</p> <p>1er nivel: 20 mg oral en los días 1-4, 9-12, 17-20.</p> <p>2do nivel: 20 mg oral en el día 1-4 y 16-20.</p>

Ciclofosfamida	TFGe<10 ml/min: Administrar 75% de la dosis  Hemodiálisis: Administrar 50% de la dosis normal posterior a hemodiálisis
----------------	--

Abreviaturas: CTCAE 4.0= Criterios de la National Cancer Institute Common Terminology

Criteria for Adverse Events, versión 4.0; TFGe= tasa de filtrado glomerular estimada.



**Cuadro II. Criterios para la definición de respuesta renal con tratamiento anti-mieloma**

Respuesta	TFGe* basal (ml/min/1.73 m2)	Mejor respuesta (depuración de creatinina (ml/min))
Rcrenal	<50	≥60
Rprerenal	<15	30-59
Rmrenal	<15 15-29	15-29 30-59

Abreviaturas: TFGe= tasa de filtrado glomerular estimada; Rcrenal= respuesta completa renal sostenida (duración al menos de 2 meses) con mejoría de la depuración de creatinina de <50 ml/min basal a ≥60 ml/min); Rprerenal= respuesta parcial renal, mejoría sostenida de depuración de creatinina de <15 basal a 30-59 ml/min; Rmrenal= respuesta renal menor con mejoría sostenida de depuración de creatinina de <15 ml/min a 15-29 ml/min o si la depuración basal 15-29 ml/min con mejoría a 30-59 ml/min.

TFGe\* basado en MDRD.

**Cuadro III . Características clínicas y demográficas de los pacientes**

Característica		No pacientes (%)
Género	Femenino	14(42.4%)
	Masculino	19 (57.6%)
Edad (años)	Mediana (rango)	55 (37-62)
Paraproteína	IgG	18(54.5%)
	IgA	9 (27.3%)
	Cadenas ligeras libres	6 (18.2%)
	Kappa/Lambda	23 (69.7%)/10 (30.3%)
DHL, UI/L	Mediana (rango)	168 (93-490)
B2 microglobulina, mg/L	Mediana (rango)	8.01 (1.99-31.9)
Tasa de filtración glomerular (CKD-EPI (mL/min/1,73 m2)	Mediana (rango)	39.40(5.3-126.20)
ISS	I	2(6.3%)
	II	7(21.9%)
	III	23(71.9%)
Durie Salmon	IA	2 (6.1%)
	2A	1 (3%)
	2B	1 (3%)
	3A	14 (42.4%)
	3B	15 (45.5%)

Lesiones líticas	Serie ósea metastásica	30 (90.9%)
	Plasmocitoma	11 (33.3%)
	Plasmocitoma extramedular	2 (18.2%)
Cariotipo	Cariotipo normal	22(66%)
	Hiperdiploide	3(9.09%)
	Hipodiploide	3 (9.09%)
FISH	T (4;14)	2 (7.4%)
	Del (17p)	3 (11.1%)

Citogenética de alto riesgo hipodiploidia, del13 o FISH (del 17p13.1, t(4;14)). Enfermedad de riesgo estándar fue definida hiperdiploidía o t(11;14) por FISH.

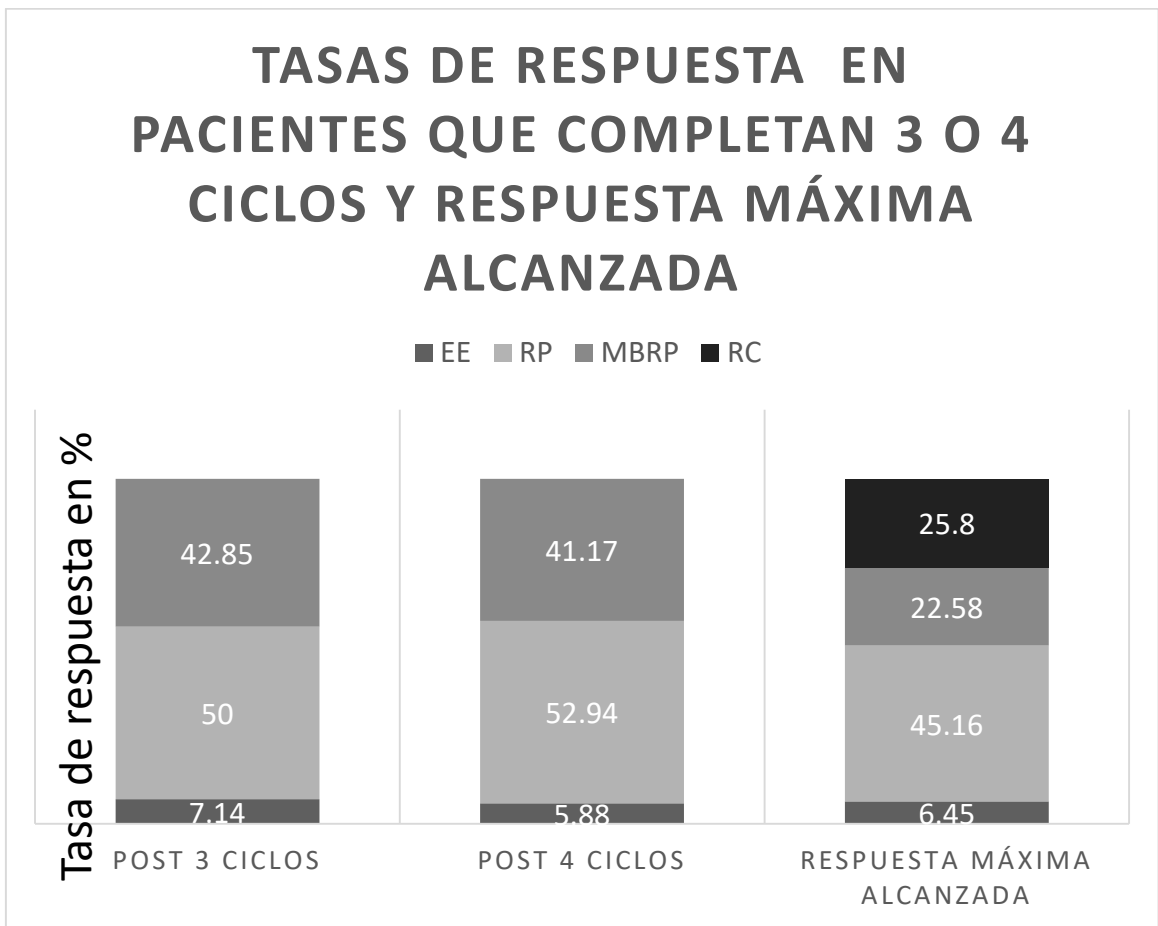
Abreviaturas: DHL=deshidrogenasa láctica; ISS= international Staging System; FISH= fluorescense in situ hybridation; del13=delección del cromosoma 13; t(4;14)= traslocación (4;14); del(17p)= delección del cromosoma 17.

**Cuadro IV. Toxicidad hematológica y no hematológica acorde a los criterios del CTCAE 4.0**

Toxicidad	Grado 1, %	Grado 2, %	Grado 3,%	Grado 4,%
Anemia	3%			
Neutropenia	9.1%	9.1%	18.2%	
Trombocitopenia			3%	3%
Infección	12.1%		51.5%	
Estreñimiento	36.4%	3%		
Neuropatía sensitiva	54.5%	6.1%	3%	3%
Neuropatía motora		3%	6.1%	

Abreviaturas: CTCAE 4.0= Criterios de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

Figura 1. Tasas de respuesta



Abreviaciones: EE=enfermedad estable, RP=respuesta parcial, MBRP= muy buena respuesta parcial, RC=respuesta completa.

Figura 2. Supervivencia global

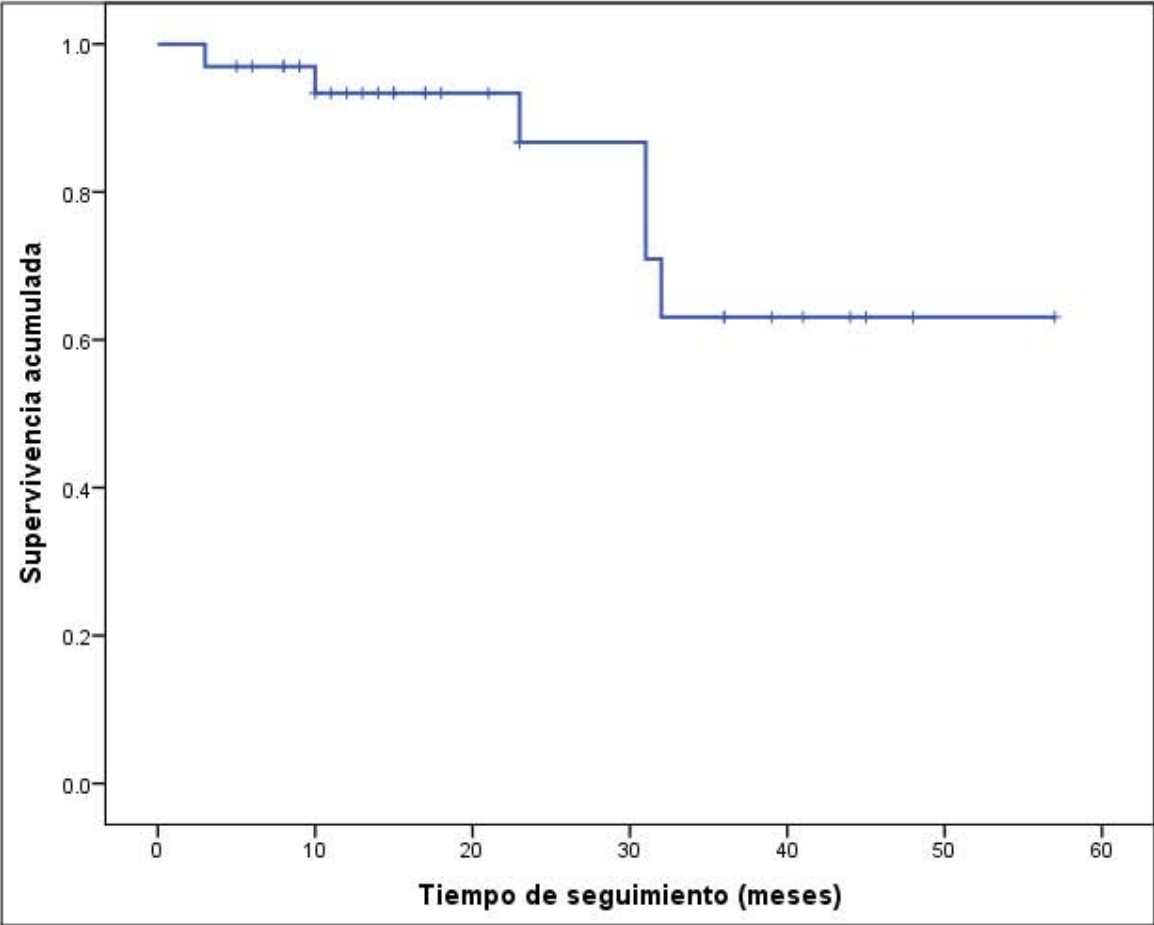


Figura 3. Tiempo a la progresión

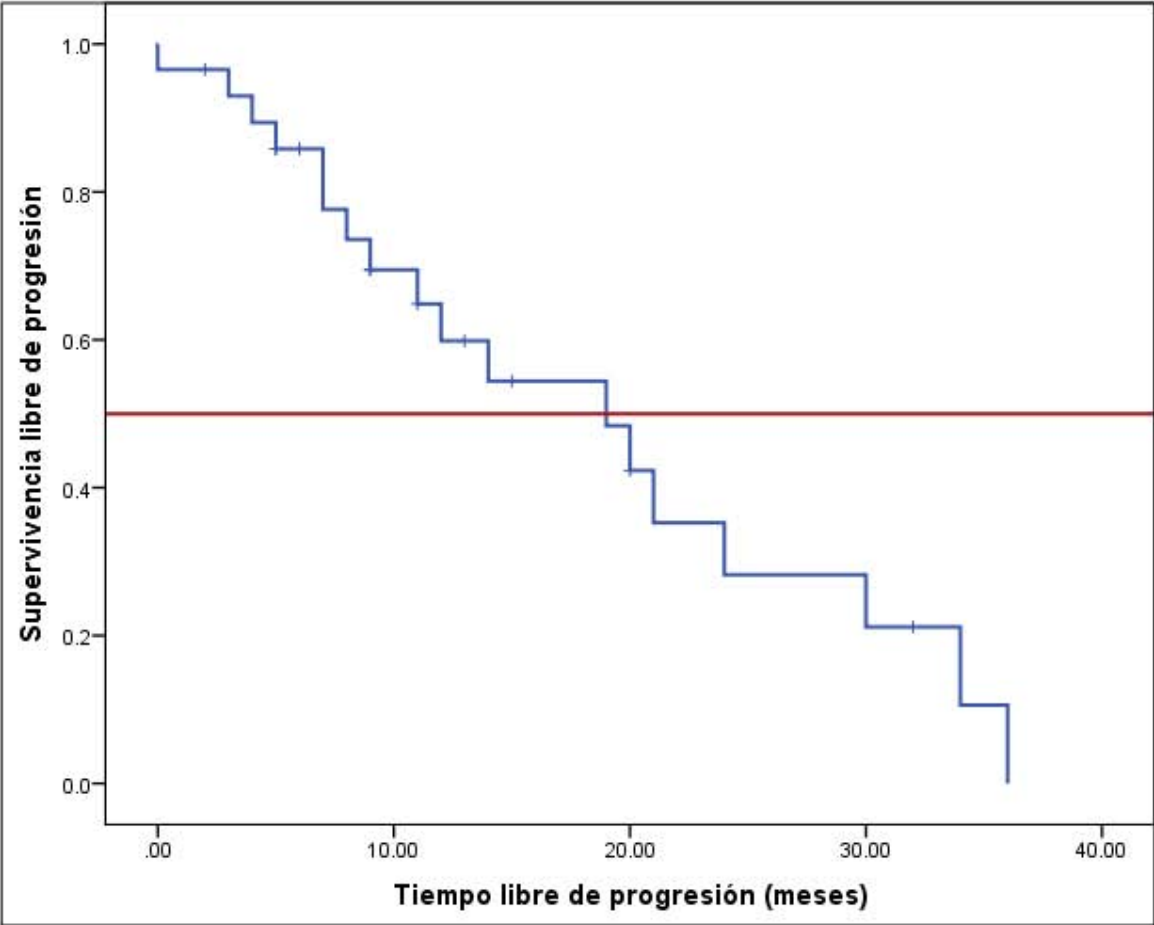


Figura 4. Supervivencia global acorde al grupo de riesgo

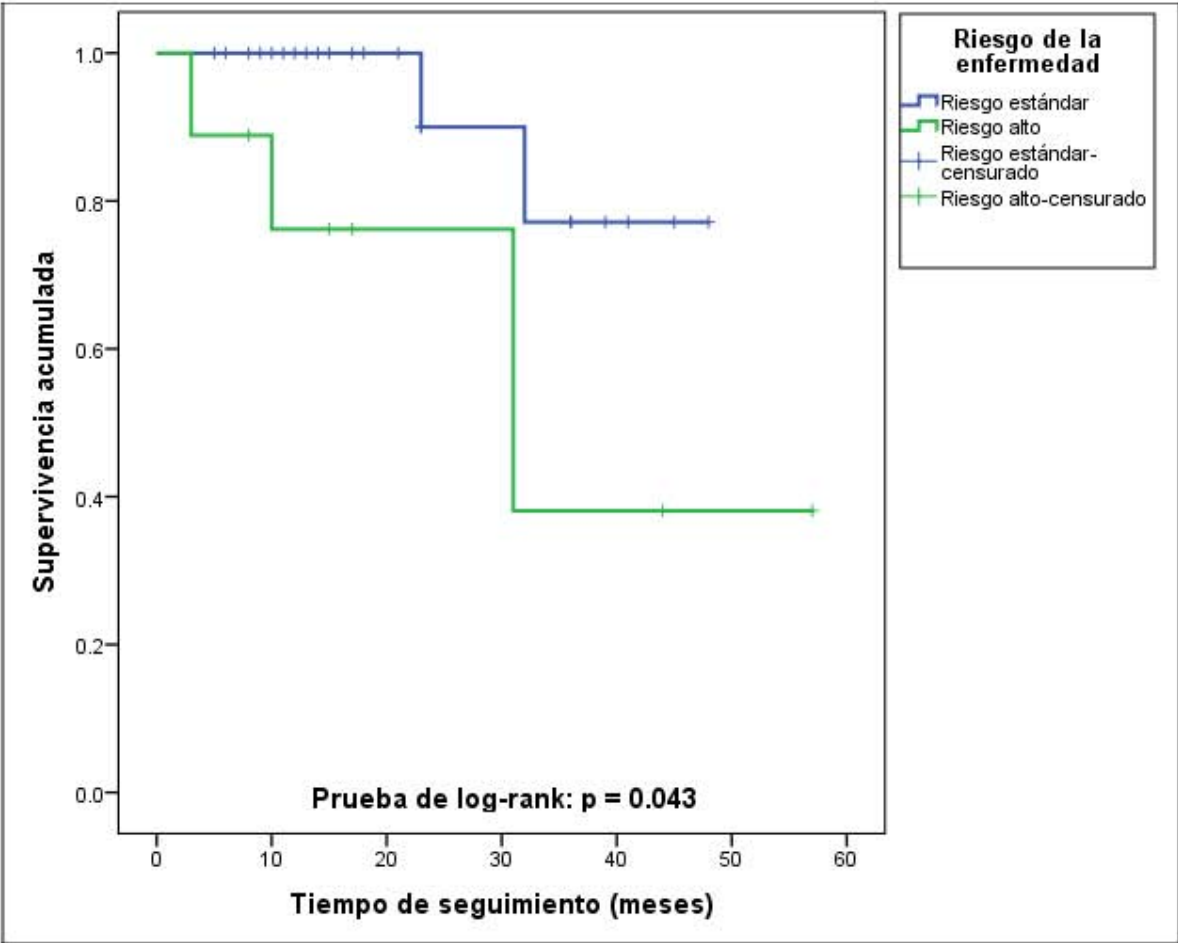
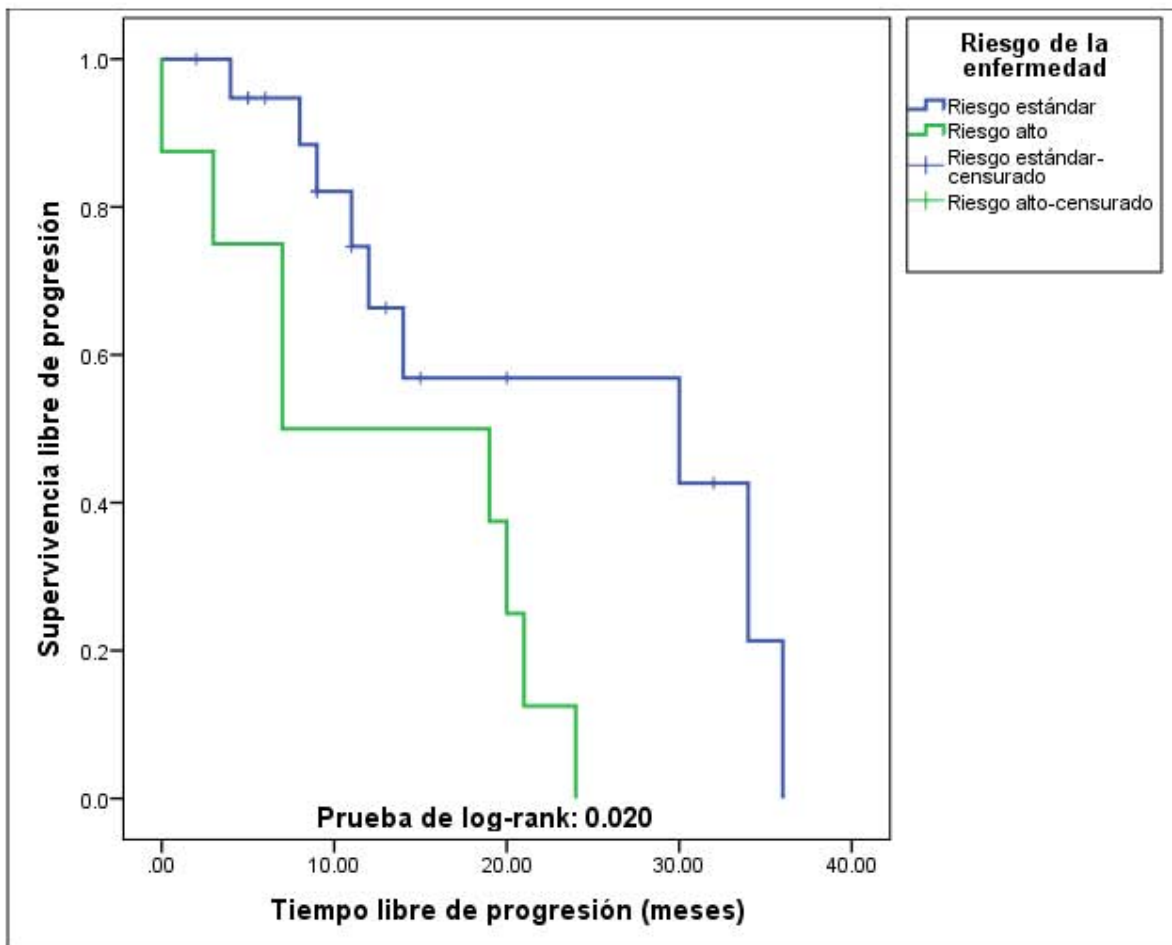




Figura 5. Tiempo a la progresión acorde al grupo de riesgo



## VI. Discusión.

En este estudio, la respuesta global con el esquema TaCyDex post inducción es del 93.54% (25.8% alcanzaron RC y 22.58% MBRP), lo cual es mayor a lo previamente reportado con esquemas de combinación a base de TCD logrando RG del 63.8% a 87.7%<sup>4-8</sup>. Los resultados son similares a aquellos reportados con esquemas a base de bortezomib y lenalidomida, los cuales tienen respuestas post inducción del 79 a 93%<sup>25-28</sup>. Aunque de interés, debe ser tomado en consideración, ya que no son comparaciones directas y reflejan diferencias en la metodología, así como en la evaluación de la respuesta, número de pacientes sometidos a auto-trasplante, número de ciclos recibidos y características de la población en general. Además, realizar comparaciones directas entre la eficacia de nuestro TaCyDex y los esquemas de combinación usados por otros autores no es sencillo, debido al uso de una variedad de dosis y esquemas.

Previamente, la mejor tasa de respuesta con el esquema TCD fue reportada por Wu et al. en pacientes con MM de nuevo diagnóstico. Estos autores obtuvieron una RG del 89%, incluyendo 45% de RC + MBRP<sup>5</sup>. Nuestro estudio reportó una RC + MBRP del 48.3%.

Además, se ha reportado aumento en las tasas de RC post-trasplante autólogo con esquemas a base de TCD. El estudio Medical Research Council (MRC) Myeloma IX, comparó TCD vs C-VAD como tratamiento de inducción previo al trasplante de CPH. La tasa de RC en el grupo de TCD fue de 13% vs 8.1% en C-VAD (P=0.0083) posterior a la inducción, con esta respuesta siendo mantenida en pacientes que recibieron trasplante de CPH (RC post trasplante 50% vs 37.2% respectivamente, P=0.00052)<sup>8</sup>. Nosotros reportamos posterior al auto trasplante un aumento en la tasa de respuesta del 50% (5 RC y 2 MBRP). Lo anterior refuerza el papel del auto trasplante como consolidación en MM de nuevo diagnóstico.

La principal toxicidad fue la neuropatía periférica sensitiva, observada en 22 pacientes (66.7%) en su mayoría grado 1 o 2, solo dos casos requirieron la suspensión por neuropatía periférica grado 4. Otra toxicidad importante fueron las infecciones en 21 pacientes (63.6%), en su mayoría grado 3 y no hubo muertes asociadas a infección. Cabe destacar que en este estudio la ciclofosfamida se administró intravenosa a dosis altas, lo cual resulta en mayor toxicidad con neutropenia grado 3 en 6 pacientes (18.2%) lo cual representa una mayor preocupación al tratar pacientes mayores de 65 años. Sólo se presentó un evento de tromboembolismo pulmonar y un episodio de bradicardia asociada a talidomida que requirió la suspensión del fármaco.

Los resultados de nuestro estudio en cuanto a la movilización de CPH fueron diferentes de aquellos reportados en un estudio previo realizado en población occidental, el cual reportó que 25.2% de los pacientes no alcanzó el número mínimo de células CD34+ ( $2 \times 10^6$ )<sup>29</sup>. La falla a la movilización de CPH fue significativamente menor en nuestro estudio (6.25%), lo cual pudiera estar relacionado al impacto de la edad en la movilización, ya que la mediana de edad en nuestro estudio (55 años, rango 37-66) fue menor que la reportada en el estudio occidental (60 años, rango 30 a 72). En otro estudio realizado en población asiática, un número sustancial de pacientes (11.1%) falló a movilizar  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+/kg<sup>30</sup>.

Subsecuentemente enfocamos nuestro análisis en las respuestas renales mayores (RC renal + RP renal), ya que tiene mayor relevancia clínica. La RC renal se alcanzó en 68.7%, lo cual es mayor a lo previamente reportado con esquemas de quimioterapia basados en IMiDs (talidomida o lenalidomida con dosis altas de dexametasona y/o ciclofosfamida o melfalán) los cuales reportan RC renales del 45%<sup>16</sup>, y con agentes no novedosos del 16%<sup>15</sup>. La respuesta renal mayor con TaCyDex fue del 74.95% lo cual es menor a lo reportado con esquemas con bortezomib (respuestas mayores del 82%)<sup>16</sup>. Además, los esquemas basados en bortezomib pueden mejorar la función renal a un mayor grado y más

rápidamente (dentro del primer ciclo de quimioterapia), lo cual se debe a la acción inhibitoria potente del factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), la cual es activada en células tubulares renales de pacientes con proteinuria y su inhibición reduce de manera significativa la inflamación y la fibrosis en un modelo experimental de glomerulonefritis <sup>31</sup>. Sin embargo, un número considerable de pacientes progresaron durante el seguimiento, resultando en una mediana de TTP de 19 meses, IC 95% (9.2, 28.8). La estratificación de riesgo acorde a cariotipo y FISH se asoció de manera significativa con peor SG y TTP en nuestro estudio. La influencia de la citogenética en la supervivencia ha sido reportada previamente en otros estudios basados en terapia con talidomida, donde se ha demostrado que pacientes con un perfil citogenético favorable, tienen mayor supervivencia libre de progresión y libre de evento posterior a tratamiento con talidomida<sup>32-33</sup>

## **VII. Conclusiones.**

El esquema de inducción con TaCyDex logró RG en 93.5% de los pacientes con un perfil de seguridad aceptable que representa una alternativa de tratamiento para pacientes con acceso limitado a otras terapias anti-mieloma. Las respuestas renales completas y parciales fueron de 68.7 y 6.25%, respectivamente. Este esquema impidió la cosecha de células progenitoras en un paciente (6.25 %).

## VIII. Referencias:

1. Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:999–1009.
2. Dimopoulos MA, Terpos E: Multiple myeloma. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 7):VII143-VII150.
3. Crusoe EdQ, Higashi F, Padilha MP, Miranda EC, Quero AA, Almeida MdS, et al. Outcomes of autologous transplantation for multiple myeloma according to different induction regimens. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36:19–24.
4. Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A, Barrenetxea C, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (Thacydex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-863.
5. Wu P, Davies FE, Horton C, Jenner MW, Krishnan B, Alvares CL, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide-vincristine-doxorubicin-methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2335-2338.
6. Roussou M, Anagnostopoulos A, Kastritis E, Matsouka C, Barmparousi D, Koutsoukov V, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone regimen for previously treated patients with multiple myeloma: Long-term follow up and disease control after subsequent treatments. *Leuk Lymphoma* 2007;48:754-748.
7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118:1231-1238.

8. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012;97:442-450.
9. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000;26:351-62.
10. Rajkumar SV, Kyle RA. Angiogenesis in multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28:560-4.
11. Pittini V, Teti D, Arrigo C, Aloï G, Righi M. Thalidomide treatment of relapsed multiple myeloma patients and changes in circulating VEGF and bFGF. *Br J Haematol* 2002;119:275.
12. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efstathiou E, Grigoraki V et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J*. 2004;5(2):112-7.
13. Kwon J, Min CK, Kim K, Han JJ, Moon JH, Kang HJ, et al. Efficacy and toxicity of the combination chemotherapy of thalidomide, alkylating agent, and steroid for relapsed/refractory myeloma patients: a report from the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP) retrospective study. *Cancer Med* 2017;6(1):100-108.
14. Mangles SE, Abdalla SH. CTD treatment of myeloma - a single institution's experience. *Haematologica* 2007;92(Suppl. 2):169).
15. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, et al. Management of complications in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:176-89.
16. WI Gonsalves, N Leung, SV Rajkumar, A Dispenzieri, MQ Lacy, SR Hayman, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015 ;5:e296.

17. Roussou M, Kastritis E, Christoulas D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010;34(10):1395-7.
18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15:e538.
19. Palumbo, A., Rajkumar, S., Dimopoulos, M., Richardson, P., San Miguel, J., Barlogie, B. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414–423.
20. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–73.
21. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176–81.
22. Dispenzieri A, Rajkumar sv, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple mieloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (Msmart): consensus statement. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):323-41
23. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 28:4976-4984.
24. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3412–3420.
25. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, as consolidation therapy after, doublé autologous stem-cell



- transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376 (9758):2075-85.
26. Palumbo A, Gay F, Falco P, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol*. 2010;28 (5):800-7.
  27. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4621-9.
  28. Palumbo A, Cavallo F, Ben Yehuda D, et al. A prospective, randomized study of melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) and autologous transplantation (Mel200) on newly diagnosed myeloma patients: an interim analysis [abstract]. *Blood*. 2009;114:Abstract 350.
  29. Auner HW, Mazzearella L, Cook L, et al. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:364-367.
  30. Jung SH, Park H, Ahn JS, et al. Efficacy of stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after a CTD (cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone) regimen. *Int J Hematol* 2013;97:92-97.
  31. Herrera GA, Sanders PW. Paraproteinemic renal diseases that involve the tubulointerstitium. *Contrib Nephrol* 2007;153:105-15.
  32. Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol* 2009;144(5):653-659.

33. Van Rhee F, Dhodapkar M, Shaughnessy JD Jr, et al. First thalidomide clinical trial in multiple myeloma: a decade. *Blood* 2008;112(4):1035-1038.