



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de postgrado e investigación

I.S.S.S.T.E

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

**TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTADA COMO PARTE
DE LA VALORACION PRE-TRASPLANTE AUTOLOGO DE CELULAS HEMATOPOYETICAS EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE.**

Trabajo de investigación que presenta:

Dra. Alba Edna Morales Hernández

Para obtener el diploma de la subespecialidad en:

HEMATOLOGIA

Asesor de tesis:

Profesor Adjunto del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre

Ciudad de México Agosto 2019



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.

INDICE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO	1
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	4-5
ANTECEDENTES	5-12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	12-13
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	14-15
VARIABLES	16-17
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	20
RECURSOS	21
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

RESUMEN

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno maligno de células plasmáticas que representa aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias malignas hematológicas. Es una enfermedad incurable y la causa de alrededor del 20 % de las muertes por malignidad hematológica y el 2 % de las muertes por todos los cánceres. (1) Se piensa que MM evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI o MGUS por sus siglas en inglés). La cual se encuentra presente en más del 3 % de la población por encima de la edad de 50, y progresa a mieloma o alguna malignidad relacionada, con una tasa de 1% al año. Mientras el MGUS es asintomático, el MM se caracteriza por daño en el órgano final, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa intermedia, asintomática pero más avanzada, premaligna, denominada mieloma múltiple asintomático (MMA). En nuestro Centro Médico Nacional 20 de noviembre, se reciben todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple candidatos a Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas por ser el único centro que realiza trasplante a nivel nacional. Una vez referido el paciente, se ingresa y se realiza la valoración de la respuesta, no siempre contando con los recursos necesarios para su realización, sin embargo, el PET - CT es un estudio imagenológico con el que se cuenta en este centro médico y en otros hospitales regionales del país, por lo que su accesibilidad se facilita a este grupo de pacientes.

Dado que no contamos con Melfalán IV y que se ha demostrado que la supervivencia libre de progresión positiva se relaciona con la respuesta de ingreso a TACH, es necesario buscar estrategias que nos permitan evaluar de forma completa y temprana a este grupo de pacientes.

Cuando se compara con la quimioterapia sola, la quimioterapia intensificada seguida por TACH parece prolongar tanto la supervivencia libre de progresión, como la supervivencia global en pacientes previamente no tratados con mieloma de riesgo estándar.

En nuestro Centro Médico Nacional, se realizó un estudio retrospectivo que comprendió desde enero de 2000 a mayo de 2014, donde se evaluaron 36 pacientes con mieloma múltiple incluidos

en el programa de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante fue de 15.5 meses. El 58% recibió esquemas de acondicionamiento basados en Melfalán oral y 42% basados en Busulfán.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en todos los pacientes;

encontrándose medianas de 96 y 106 meses, respectivamente. En total, continuaron vivos 28 pacientes (94% en remisión y 6% que progresaron y se encuentran con enfermedad estable).

Con los resultados que arrojó este estudio, podría pensarse que los esquemas de acondicionamiento basados en Busulfán son más eficaces debido al retraso en la progresión de la enfermedad, sin embargo, cursan con mayor toxicidad. Por otro lado, los acondicionamientos con Melfalán oral en TACH de pacientes con Mieloma Múltiple hasta el momento han mostrado baja toxicidad; la media de supervivencia libre de progresión es de 14 meses, existiendo un grupo de pacientes con menor SLP, por tal motivo es necesario contar con un estudio, que nos pueda valorar la enfermedad previo al TACH, además de los estudios actualmente utilizados, con la finalidad de predecir SLP y SG en los pacientes pre trasplante. Un estudio radiológico de todo el cuerpo es la herramienta convencional para evaluar las lesiones osteolíticas MM, pero cuenta con poca sensibilidad durante el desarrollo temprano de la enfermedad. La RM y la PET / CT 18F-FDG son las herramientas de vanguardia para la evaluación de MM. Sin embargo, la RMN es menos confiable para distinguir la enfermedad activa de cicatriz o Necrosis y por lo tanto es subóptima para la evaluación de la respuesta temprana del tratamiento. Por lo que, mediante este protocolo, se medirá la utilidad del PET CT en valoración de los pacientes en protocolo de TACH.

INTRODUCCION

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno maligno de células plasmáticas que representa aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias malignas hematológicas. Es una enfermedad incurable y la causa de alrededor del 20 % de las muertes por malignidad hematológica y el 2 % de las muertes por todos los cánceres. (1) Se piensa que MM evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI o MGUS por

sus siglas en ingles). La cual se encuentra presente en más del 3 % de la población por encima de la edad de 50, y progresa a mieloma o alguna malignidad relacionada, con una tasa de 1% al año. Mientras el MGUS es asintomático, el MM se caracteriza por daño en el órgano final, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa intermedia, asintomática pero más avanzada, premaligna, denominada mieloma múltiple asintomático (MMA). (1)

Una vez que se realiza el diagnóstico de MM, los pacientes se clasifican típicamente mediante el sistema de estadificación internacional revisado (ISS-R), que incorpora datos sobre los niveles de beta-2 microglobulina sérica (B2M), albúmina sérica y un grupo selecto de cromosomas, anormalidades detectadas por hibridación fluorescente in situ (FISH) para dividir la carga de la enfermedad, en tres etapas con significancia pronóstica. El resultado clínico para los pacientes con mieloma depende de una compleja interacción entre las características biológicas del clon de células plasmáticas y los factores específicos del paciente, como la edad, el estado funcional y las comorbilidades.

Dentro del tratamiento, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, realizado en el momento del diagnóstico inicial o en la recaída, se considera el estándar de oro para los pacientes menores de 70 años, con mieloma múltiple (MM). Aunque la quimioterapia, y el TACH no producen una curación, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global se prolongan después del TACH, en comparación con el tratamiento quimioterapéutico solo. A medida que se incorporan nuevos agentes quimioterapéuticos al tratamiento inicial de MM, la supervivencia con quimioterapia sola está mejorando. No se sabe si el uso de estos nuevos agentes, solo o en combinación, retrasará o eliminará la necesidad de trasplante en pacientes con MM. Por lo que una valoración previa al trasplante es fundamental hoy en día, la cual pudiese llevarse a cabo mediante PET CT, el cual permite una mayor tasa de detección de lesiones osteolíticas en comparación con la radiografía convencional, el estudio tomográfico y la RMN, mediante la actividad metabólica de las lesiones óseas; en un lapso razonable de tiempo y en un único procedimiento.

ANTECEDENTES

Se piensa que MM evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS, por sus siglas en ingles). MGUS está presente en más del 3 % de la población por encima de la edad de 50 años, y progresa a mieloma o una malignidad relacionada a una

tasa de 1% al año. Mientras el MGUS es asintomático, el MM se caracteriza por daño en el órgano final, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa intermedia, asintomática pero más avanzada, premaligna, denominada mieloma múltiple asintomático (MMA). (2)

En la fisiopatología del Mieloma múltiple (MM) parece surgir de la transformación maligna de las células plasmáticas centro post-germinal. La ascendencia post-germinal de estas células se apoya principalmente en la identificación de mutaciones somáticas en la región variable de los genes de la inmunoglobulina, que sirven como un marcador de tránsito del centro germinal. Estas células también muestran mutaciones somáticas en curso, que reflejan la presión de selección de antígeno encontrada por los linfocitos en el centro post-germinal. (3,4)

Se ha propuesto que estas células B precursoras anormales se originan en los ganglios linfáticos y migran a la médula ósea, lo que proporciona un microambiente que conduce a la diferenciación terminal de células plasmáticas (5).

La patogénesis de MM puede ser conceptualizada como dos procesos secuenciales:

- Primero ocurre el establecimiento de la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto, Si bien el evento desencadenante es desconocido, la GMSI o MGUS, parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas, muchas de las cuales se cree que son el producto de una respuesta anormal de las células plasmáticas a la estimulación antigénica. El resultado es un clon de células plasmáticas que produce inmunoglobulina monoclonal.

- La siguiente etapa se describe como la progresión de MGUS a MM; a través de lesiones al clon de células plasmáticas, ya sea a través de anomalías genéticas adicionales o cambios en el microambiente de médula ósea, resultan en la progresión de MGUS a MM. Una vez que se crea la población de células plasmáticas clonales y progresa a MM, los pacientes desarrollan síntomas (por ejemplo, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, disfunción renal y anemia) relacionadas con la infiltración de células plasmáticas en el hueso u otros órganos o daño renal por exceso cadenas ligeras. (6)

Las anomalías citogenéticas primarias parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la MGUS. La mayoría, si no todos los casos de MGUS y MM tienen anomalías cromosómicas que pueden ser detectados por hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH), cartografía espectral multicolor, hibridación genómica, o perfil genético. El porcentaje de casos que demuestran cada anomalía varía según el método de detección

utilizado y la etapa de la enfermedad. La mayoría de los casos de MGUS parecen iniciarse con eventos de translocación que involucran el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) (40 %) o la inestabilidad genética manifestada por trisomías (40%) o las translocaciones y trisomías (10%). La yuxtaposición de estos oncogenes junto al locus de IgH da como resultado una sobreexpresión del oncogén inducido por la región promotora activa de los genes IgH. Los productos de esta translocación actúan entonces como factores de transcripción, receptores de factores de crecimiento, mediadores del ciclo celular para promover el crecimiento y la replicación. Este proceso establece el clon MGUS. El porcentaje de casos que muestran translocaciones de IgH aumenta a medida que la enfermedad progresa de MGUS a MM. IgH translocaciones se encuentran en casi el 50 % de los pacientes con MGUS o MMA, 55 a 73 % de los que tienen MM, 85 % de las leucemias de células plasmáticas, y > 90 % de las líneas celulares de mieloma humano in vitro. Esto puede reflejar el hecho de que ciertos tipos de MGUS y MM translocados con IgH (por ejemplo, t14; 16, t14) pueden ser más agresivos que el tipo hiperdiploide de MGUS. La IL-6 parece ser necesario para la supervivencia de las células de mieloma. Cuando se compara con las células plasmáticas normales, las células plasmáticas en MGUS demuestran la sobreexpresión de la cadena alfa del receptor de IL-6 (CD126). Otras vías que pueden estar implicadas en la estimulación de IL-6 de las células plasmáticas incluyen: JAK / STAT, RAS quinasa/MAP y JNK/SAPK. (7)

El diagnóstico de MM requiere la presencia de ≥ 10 % de células plasmáticas de médula ósea y / o plasmocitoma probado por biopsia en el establecimiento de daño orgánico relacionado con la enfermedad y / o la identificación de un biomarcador asociado con la progresión casi inevitable al daño en órganos finales. Los siguientes hallazgos se consideran evidencia de daño en el órgano final, si es atribuible al trastorno celular plasmático subyacente: Anemia (hemoglobina < 10 g / dl o > 2 g / dL por debajo de la normal); Hipercalcemia (calcio sérico > 11 mg / dL. Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 40 ml / min o creatinina sérica > 2 mg / dL; lesiones óseas (una o más lesiones osteolíticas en la radiografía esquelética, tomografía computarizada o tomografía de emisión de positrones PET / CT).

Los siguientes biomarcadores son diagnósticos de MM en pacientes de otra forma asintomáticos porque tienen un riesgo de progresión con complicaciones de más del 80 % en dos años: ≥ 60 por ciento de células plasmáticas clonales en la médula ósea, relación

entre la cadena ligera libre (CLF) involucrada / no comprometida de 100 o más, Resonancia magnética (RMN) con más de una lesión focal (hueso o médula ósea). (8)

Los estudios enumerados en la tabla 1, sirven para establecer el diagnóstico, tipo de gammapatía monoclonal; extensión de la enfermedad, de la masa tumoral, y de la lesión de órganos blanco. Otros son útiles para establecer el estadio de la enfermedad y criterios pronósticos. Son necesarios en el estudio basal, para el seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento. (9)

Estratificación del riesgo: Los pacientes con MM están estratificados en el momento del diagnóstico en tres categorías principales de riesgo (riesgo estándar, riesgo intermedio y alto riesgo). Esta estratificación de riesgo tiene un valor pronóstico considerable y también ayuda a guiar la selección de la terapia inicial.

Se considera que los pacientes con t (14; 16), t (14; 20) o del 17p13 por FISH tienen mieloma de alto riesgo. Los pacientes con lactato deshidrogenasa (LDH) ≥ 2 veces el límite superior institucional de la normal y aquellos con características de leucemia primaria de células plasmáticas también se considera que tienen MM de alto riesgo. Se considera que los pacientes con t (4; 14) o 1q + por FISH o supresión 13 / hipodiploidia tienen MM de riesgo intermedio. Se considera que todos los pacientes con MM que carecen de cualquiera de las anomalías citogenéticas de alto o intermedio riesgo tienen MM de riesgo estándar; Esto incluye pacientes con trisomías t (11; 14) y t (6; 14). Los criterios de respuesta a tratamiento, se enuncian en el anexo, tabla 2. (10)

Estudios imagenológicos en Mieloma Múltiple.

Actualmente las características de imagen se han combinado y correlacionado con una serie de variables pronósticas, como $\beta 2M$, PCR, albúmina, LDH y anomalías genéticas. (11)

El papel de la imagen en esta patología radica en el reconocimiento tanto de los efectos de las células de mieloma, en el sistema esquelético y la eventual presencia de enfermedad extramedular, un predictor de pronóstico severo. La radiografía esquelética ha sido tradicionalmente considerada el estudio diagnóstico primario para ayudar en la detección de cambios óseos. Aproximadamente el 50% de la destrucción ósea ocurre antes de que haya una demostración radiográfica de la anomalía.

El estudio radiográfico esquelético sigue teniendo un papel importante en los criterios de estadificación clínica para los pacientes con reciente diagnóstico de MM, sin embargo, con

una pobre sensibilidad. Por esta razón, en 2014 el IMWG (International Myeloma Working Group) propuso que la TC de baja dosis, se puede emplear, como procedimiento alternativo a la radiografía esquelética. La presencia de dos lesiones líticas claramente definidas indica una alta carga tumoral y enfermedad en estadio III, que se asocia con un peor pronóstico. (12)

La TC es una herramienta sensible para la detección de los efectos destructivos óseos en MM. Los hallazgos de TC consisten en lesiones líticas con o sin afectación de los tejidos blandos, osteopenia difusa, fracturas, evaluación de zonas de riesgo de fractura y rara vez, osteosclerosis. (13, 14)

El PET / CT con FDG presenta algunas ventajas potenciales sobre otros métodos. Los más importantes son: 1) campo de visión ampliado (Que generalmente incluye cráneo, costillas, miembros superiores, fémur, pelvis y columna vertebral), 2) ausencia de posibles reacciones adversas a FDG, 3) posibilidad de realizar el procedimiento en pacientes con insuficiencia renal, 4) adquisición rápida de imágenes de fracturas, dolor en los huesos o colapsos vertebrales y con un solo procedimiento, 5) posibilidad de evaluar tejidos blandos y órganos al mismo tiempo para detectar la enfermedad extramedular, 6) Posibilidad de semicuantificar la actividad de la enfermedad mediante el valor de absorción estandarizado máximo (SUV máx) y en consecuencia evaluar la eficacia del tratamiento, 7) no hay restricciones en Implantes óseos metálicos. El PET / CT FDG demostró tener una mejor sensibilidad general para las lesiones óseas sobre el estándar en estadificación, tanto una mejor resolución espacial como una capacidad de resaltar lesiones antes de que se hayan producido daños líticos significativos. Además, PET / CT FDG es capaz de detectar contemporáneamente los sitios extramedulares de mieloma, que se consideran un índice pronóstico negativo, siendo SUV al diagnóstico y el número de lesiones detectadas en PET / CT FDG factores pronósticos de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. (15, 16, 17, 18)

Tras el diagnóstico y la estratificación del riesgo, todos los pacientes deben ser evaluados para determinar la elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TAMO). Cuando se compara con la quimioterapia sola, la quimioterapia intensificada seguida por TAMO parece prolongar tanto la supervivencia libre de progresión, como la supervivencia global en pacientes previamente no tratados con mieloma de riesgo estándar. La quimioterapia inicial dada a los pacientes que son candidatos para TAMO debe limitar los agentes que pueden afectar la recolección de células madre. Una minoría de pacientes

será elegible para la TCH alogénico, pero el papel de los enfoques alogénicos en el mieloma sigue siendo investigado y controvertido. (8)

La elegibilidad para TAMO en MM varía entre países e instituciones. En la mayoría de los países europeos, el trasplante de mieloma se ofrece principalmente a pacientes menores de 65 años. En cambio, las decisiones se toman caso por caso, basadas en la "edad fisiológica" y varían según las instituciones. En la mayoría de los centros en los Estados Unidos, los pacientes con uno o más de los siguientes factores no se consideran elegibles para TAMO en MM: Edad > 77 años, Bilirrubina directa > 2,0 mg / dl, ECOG 3 o 4, insuficiencia cardíaca clase NYHA III o IV. La decisión sobre la elegibilidad de trasplante debe hacerse basándose en la evaluación riesgo-beneficio, las necesidades y deseos del paciente. (19)

Históricamente, la mayoría de los centros han excluido a los pacientes mayores de 70 años debido a la preocupación de que no serían capaces de soportar la toxicidad potencialmente mayor con los regímenes mieloablativos.

Una evaluación geriátrica integral puede ser útil para evaluar la comorbilidad y el estado funcional en pacientes ancianos con MM, permitiendo así la formulación de un plan de tratamiento individualizado adecuado. (9)

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no es curativo, aun cuando ha demostrado superioridad en cuanto a remisiones completas en comparación con quimioterapia (44 vs 8%, respectivamente), logra una mediana de supervivencia global de 54 vs 42 meses (10).

La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablativo posterior a un trasplante autólogo es de 10%, comparado con 2% de los que reciben dos trasplantes autólogos.

En el trasplante autólogo, la obtención de células hematopoyéticas debe realizarse al terminar cuatro ciclos de quimioterapia, con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente o después de la recaída. (12) Cuando se administra terapia a dosis altas como parte del tratamiento inicial, las tasas de remisión completa pueden ser en la actualidad, incluso, mayores de 90% con las nuevas estrategias pretrasplante y postrasplante, con supervivencia libre de progresión hasta de cuatro años. (12)

A nivel internacional el Melfalán intravenoso es el medicamento de elección, utilizado para el acondicionamiento, sin embargo, en algunos centros de latinoamerica no se cuenta con acceso a este, por lo que se ha sustituido por Melfalán oral, obteniendo resultados aceptables en SLP y SG, sin aumentar la toxicidad (Vela, et. Al.); la dosis usualmente utilizada es de 200 mg/m² como esquema de acondicionamiento. Este es el caso de nuestro instituto, por lo que será necesario que los pacientes con MM hayan alcanzado el mayor grado de respuesta posible para asegurar un mejor resultado evaluado en la supervivencia libre de progresión posterior al TACH. (12, 20)

Por lo que actualmente se buscan terapias que puedan identificar la mejor respuesta posible a la quimioterapia de nuestros pacientes. Actualmente en cuanto los avances del uso de PET CT y MM, se ha encontrado en estudios que el FDG-PET / CT, podría ser de utilidad evaluando a los pacientes al séptimo día post tratamiento de inducción o antes del primera infusión de células hematopoyéticas, ya que si se encuentra, que cursan los pacientes en este momento con persistencia de más de 3 lesiones focales, se podría predecir tempranamente que la sobrevida libre de progresión y sobrevida global serán significativamente más cortos, especialmente en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de progresión. Por el contrario, la supresión completa de la avidéz del radiofármaco FDG antes del TACH, (PET CT FDG negativo) se asoció con una SLP significativamente más larga y SG. La negatividad del PET / CT precedió a la aparición por 12 meses de respuesta completa (CR), mientras que las lesiones líticas en RM se observaron más tarde (18 meses de probabilidad de imágenes negativas: 92% con PET / CT frente al 29% con RM). También se encontró que la persistencia de actividad tumoral después del tratamiento de inducción es de mal pronóstico para la sobrevida libre de progresión, posterior al TACH.

De acuerdo, a lo antes dicho, actualmente se plantea que el PET /CT FDG en MM tiene la capacidad de detectar áreas de enfermedad mínima residual. (21,22)

Sin embargo, también se han encontrado desventajas, que deben tomarse en cuenta, entre los inconvenientes del PET CT deben destacarse dos muy importantes. Uno es la escasa disponibilidad de unidades PET CT, en el país. Por otra parte, resaltar su elevado coste económico; no obstante, la relación coste/beneficio justifica este desembolso económico (23). Se deben valoran los artefactos que pueden aparecer en pacientes con sospecha de patología neoplásica o inflamatoria que son portadores de implantes dentarios, tras ser sometidos a la PET o a los sistemas híbridos PET/TCAR. De corroborarse estos datos, el uso en serie de PET / CT después del Tratamiento inducción y el tratamiento subsiguiente

al TACH podrían contribuir al diseño de terapias individualizadas de los pacientes, justificando cambios tratamientos en aquellos individuos con PET CT con positividad persistente antes del TACH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El uso de la Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computada tendrá mayor valor predictivo en la valoración pre-trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

JUSTIFICACION

En nuestro Centro Médico Nacional 20 de noviembre, se reciben todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple candidatos a Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas por ser el único centro que realiza trasplante a nivel nacional. Una vez referido el paciente, se ingresa y se realiza la valoración de la respuesta, no siempre contando con los recursos necesarios para su realización, sin embargo, el PET - CT es un estudio imagenológico con el que se cuenta en este centro médico y en otros hospitales regionales del país, por lo que su accesibilidad se facilita a este grupo de pacientes.

Dado que no contamos con Melfalán IV y que se ha demostrado que la sobrevida libre de progresión positiva se relaciona con la respuesta de ingreso a TACH, es necesario buscar estrategias que nos permitan evaluar de forma completa y temprana a este grupo de pacientes.

Cuando se compara con la quimioterapia sola, la quimioterapia intensificada seguida por TACH parece prolongar tanto la supervivencia libre de progresión, como la supervivencia global en pacientes previamente no tratados con mieloma de riesgo estándar.

En nuestro Centro Médico Nacional, se realizó un estudio retrospectivo que comprendió desde enero de 2000 a mayo de 2014, donde se evaluaron 36 pacientes con mieloma múltiple incluidos

en el programa de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante fue de 15.5 meses. El 58% recibió esquemas de acondicionamiento basados en Melfalán oral y 42% basados en Busulfán.

Se analizó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en todos los pacientes;

encontrándose medianas de 96 y 106 meses, respectivamente. En total, continuaron vivos 28 pacientes (94% en remisión y 6% que progresaron y se encuentran con enfermedad estable).

Con los resultados que arrojó este estudio, podría pensarse que los esquemas de acondicionamiento basados en Busulfán son más eficaces debido al retraso en la progresión de la enfermedad, sin embargo, cursan con mayor toxicidad. Por otro lado, los acondicionamientos con Melfalán oral en TACH de pacientes con Mieloma Múltiple hasta el momento han mostrado baja toxicidad; la media de supervivencia libre de progresión es de 14 meses, existiendo un grupo de pacientes con menor SLP, por tal motivo es necesario contra con un estudio, que nos pueda valorar la enfermedad previo al TACH, además de los estudios actualmente utilizados, con la finalidad de predecir SLP y SG en los pacientes pre trasplante.

Un estudio radiológico de todo el cuerpo es la herramienta convencional para evaluar las lesiones osteolíticas MM, pero cuenta con poca sensibilidad durante el desarrollo temprano de la enfermedad. La RM y la PET / CT 18F-FDG son las herramientas de vanguardia para la evaluación de MM. Sin embargo, la RMN es menos confiable para distinguir la enfermedad activa de cicatriz o Necrosis y por lo tanto es subóptima para la evaluación de la respuesta temprana del tratamiento. Por lo que, mediante este protocolo, se medirá la utilidad del PET CT en valoración de los pacientes en protocolo de TACH.

HIPOTESIS

- PET CT negativo en la valoración de la enfermedad de pacientes con MM, predice mejor SLP en los pacientes en protocolo de TACH.
- NULA: PET CT negativo en la valoración de la enfermedad de pacientes con MM, no predice mejor SLP en los pacientes en protocolo de TACH.
- ALTERNATIVA: PET CT como coadyuvante en selección de QT de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de MM tratados con TACH.

OBJETIVOS

GENERAL

- Evaluar la sobrevida libre de progresión en los pacientes, con diagnóstico de Mieloma Múltiple, por medio del estudio PET-CT, previo al Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas.

ESPECIFICOS

- 2.- Correlacionar el Tipo de Respuesta Según Criterios de MWG con PET CT En población mexicana.
- 3.- Evaluar el mejor momento a realizar el PET CT, en los pacientes con MM en protocolo de Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas.
- 4.- Seleccionar quimioterapia específica al tipo de reporte del PET CT En Pacientes Postrasplantados de Mieloma Múltiple.

METODOLOGIA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Estudio experimental, longitudinal, analítico, prospectivo y unicéntrico.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.
Pacientes con Mieloma Múltiple aceptados en el protocolo de trasplante autólogo de células hematopoyéticas, en el hospital Centro Médico Nacional 20 noviembre.

UNIVERSO DE TRABAJO
Todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de MM aceptados al protocolo de trasplante, del Servicio de Hematología Adultos, del Hospital CMN 20 noviembre.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

1 de septiembre 2017 al 1 de julio del 2019.

ESQUEMA DE SELECCIÓN.
En estudio no habrá grupo de control.

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.
Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Mieloma múltiple aceptados en protocolo de Trasplante Autólogo de Células Hematopoyéticas, en el Servicio de Hematología Adultos del Hospital CMN 20 noviembre.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple aceptados a protocolo de TACH.
- Edad mayor de 18 años.
- Firma de los consentimientos informados de PET, extracción de muestras de sangre periférica, orina y participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con antecedente de alergia al contraste
- Paciente sin consentimiento informado firmado.
- Pacientes con otras hemopatías.
- Pacientes con infección activa.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que no se realicen trasplante por actividad de la enfermedad durante la evaluación
- Pacientes con expediente incompleto.
- Paciente que sean eliminados del programa de TACH.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CLASIFICACION	MEDICION
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: hombre o mujer	Cualitativa nominal	Dicotómica, independiente unidimensional	Escala Nominal: Femenino o Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa Discreta	Unidimensional Independiente, Politémica	Relación. (0, 1, 2, 3, 4, 5, ...) Unidad: años
Nombre	Iniciales correspondientes a la primera letra de cada nombre y apellido	Cualitativa nominal	Politémica independiente	Escala Nominal: iniciales

Enfermedad ósea	1 o más lesiones óseas en la radiografía del esqueleto, TAC, o PET CT	Cualitativa nominal	Unidimensional Independiente, dicotómica	Escala nominal: si o no
Plasmocitoma oseo o extramedular	Demstrado por biopsia, como criterio de MM activo.	Cualitativa nominal	Unidimensional Independiente, dicotómica	Escala nominal: si o no
Anemia	Hemoglobina menor a 10 g/dl o 2 gr menor al límite inferior de los normal.	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (8,7,6...) Unidad: g/dl
Insuficiencia renal	Depuración menor de creatinina menor a 40 ml/hr.	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (0, 1, 2, 3, 4, 5, ...) Unidad: g/dl
DHL	Cantidad de deshidrogenasa láctica, enzima relacionada con actividad de la enfermedad, medida al ingreso del paciente.	Cuantitativa continua	Unidimensional, independiente, Politómica	Relación (150, 160, 170...) unidad de medición: mg/dl.
Calcio	Mayor a 11 mg/dl o mayor a 1 mg/dl más alto que el límite superior normal	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (11,12,13...) Unidad: mg/dl
FDG	2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa, fármaco utilizado en PET CT como marcador de actividad metabólica.	Cualitativa nominal	Unidimensional Independiente, dicotómica	Escala nominal: si o no
Inmunoglobulinas	Proteína monoclonal en suero IgG o Ig A mayor a 3 gr/dl.	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (3,4,5,...) Unidad: gr/dl
Cadenas Ligeras	Relación anormal de cadena ligera (kappa afectada) o menor a 0.01 (lambda afectado).	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (...) Unidad: g/dl
Creatinina	Medida utilizada para estimación de la función renal.	Cuantitativa discreta	Unidimensional Independiente, dicotómica	Relación. (0.1,0.3,0.8...) Unidad: mg/dl.
QT recibida	Manejo recibido al ingreso	Cualitativa nominal	Unidimensional, independiente, Politómica	Escala ordinal: 1. BORTAL, 2. BORCIC, 3.Lena.
Seguimiento	Tiempo de vigilancia de los pacientes desde la aceptación a TACH hasta la progresión, abandono, defunción.	Cuantitativa discreta	Unidimensional, independiente, Politómica	Relación: (1,2,3...) Unidad: meses.

PET CT NEGATIVO	Menos de 3 lesiones líticas	Cualitativa	Unidimensional Independiente, dicotómica	Escala nominal: Si, no
PET CT POSTIVO	Mas de 3 lesiones líticas	Cualitativa	Unidimensional Independiente, dicotómica	Escala nominal: Si, no

RESULTADOS

De los 20 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, en protocolo de trasplante de células hematopoyéticas, con PET CT previo al trasplante y posterior a este, se analizó lo siguiente. En base a género, 23 Hombres (43%) y 30 Mujeres (56%). La media de edad fue de 48 años.

Se encontró PET CT positivo previo a trasplante de células hematopoyéticas autólogo 30.1% de los pacientes (n=20), es decir, se encontraban en el momento previo al trasplante con presencia de lesiones líticas.

Dentro de las principales características 25% contaban con enfermedad renal crónica, anemia (25%), osteopenia (6.25%), antecedente de plasmocitoma (6.25%), y antecedente de más de 1 línea de tratamiento (37.5%).

El PET CT post trasplante en los pacientes que se encontró negativo previo al TACH (n=13, 70%) posterior al TACH continuaron negativos, en comparación en comparación de quienes entraron positivos (n=7, 30%). El 8 % de los pacientes que contaban con Pet CT positivo posterior al TACH, actualmente se encuentran en progresión.

Con este estudio podemos demostrar que el PET CT previo a trasplante, es un arma con valor predictivo positivo para detectar progresión de la enfermedad posterior al TACH, ya que como se comento en la bibliografía, actualmente se realiza quimioterapia de acondicionamiento con Melfalan vía oral y no intravenoso, lo cual ha disminuido el tiempo libre de progresión de la enfermedad.

DISCUSION

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno maligno de células plasmáticas que representa aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias malignas hematológicas. Es una enfermedad incurable y la causa de alrededor del 20 % de las muertes por malignidad hematológica y el 2 % de las muertes por todos los cánceres. (1) Se piensa que MM evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI o MGUS por sus siglas en ingles). La cual se encuentra presente en más del 3 % de la población por encima de la edad de 50, y progresa a mieloma o alguna malignidad relacionada, con una tasa de 1% al año. Mientras el MGUS es asintomático, el MM se caracteriza por daño en el órgano final, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas.

En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa intermedia, asintomática pero más avanzada, premaligna, denominada mieloma múltiple asintomático(MMA). (1)

Una vez que se realiza el diagnóstico de MM, los pacientes se clasifican típicamente mediante el sistema de estadificación internacional revisado (ISS-R), que incorpora datos sobre los niveles de beta-2 microglobulina sérica (B2M), albúmina sérica y un grupo selecto de cromosomas, anormalidades detectadas por hibridación fluorescente in situ (FISH) para dividir la carga de la enfermedad, en tres etapas con significancia pronóstica. El resultado clínico para los pacientes con mieloma depende de una compleja interacción entre las características biológicas del clon de células plasmáticas y los factores específicos del paciente, como la edad, el estado funcional y las comorbilidades.

Dentro del tratamiento, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, realizado en el momento del diagnóstico inicial o en la recaída, se considera el estándar de oro para los pacientes menores de 70 años, con mieloma múltiple (MM). Aunque la quimioterapia, y el TACH no producen una curación, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global se prolongan después del TACH, en comparación con el tratamiento quimioterapéutico solo. A medida que se incorporan nuevos agentes quimioterapéuticos al tratamiento inicial de MM, la supervivencia con quimioterapia sola está mejorando. No se sabe si el uso de estos nuevos agentes, solo o en combinación, retrasará o eliminará la necesidad de trasplante en pacientes con MM. Por lo que una valoración previa al trasplante es fundamental hoy en día, la cual pudiese llevarse a cabo mediante PET CT, el cual permite una mayor tasa de detección de lesiones osteolíticas en comparación con la radiografía convencional, el estudio tomográfico y la RMN, mediante la actividad metabólica de las lesiones óseas; en un lapso razonable de tiempo y en un único procedimiento.

CONCLUSION

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno maligno de células plasmáticas que representa aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias malignas hematológicas. Es una enfermedad incurable y la causa de alrededor del 20 % de las muertes por malignidad hematológica y el 2 % de las muertes por todos los cánceres. (1) Se piensa que MM evoluciona desde una fase premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI o MGUS por sus siglas en inglés). La cual se encuentra presente en más del 3 % de la población por encima de la edad de 50, y progresa a mieloma o alguna malignidad relacionada, con una

tasa de 1% al año. Mientras el MGUS es asintomático, el MM se caracteriza por daño en el órgano final, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas.

El PET CT post trasplante en los pacientes que se encontró negativo previo al TACH (n=13, 70%) posterior al TACH continuaron negativos, en comparación en comparación de quienes entraron positivos (n=7, 30%). El 8 % de los pacientes que contaban con Pet CT positivo posterior al TACH, actualmente se encuentran en progresión.

Con este estudio podemos demostrar que el PET CT previo a trasplante, es un arma con valor predictivo positivo para detectar progresión de la enfermedad posterior al TACH, ya que como se comentó en la bibliografía, actualmente se realiza quimioterapia de acondicionamiento con Melfalan vía oral y no intravenoso, lo cual ha disminuido el tiempo libre de progresión de la enfermedad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, solo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN "20 de Noviembre" podrá tener acceso a la información.

- Consideraciones de bioseguridad:

- Los procedimientos no alteran el procedimiento médico de diagnóstico o tratamiento del paciente que se haría de rutina, y están basados en la mejor práctica clínica.

RECURSOS

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de noviembre.

Recursos humanos:

- Médico residente de tercer año de gastroenterología del CMN 20 de noviembre
- Médico adscrito de gastroenterología del CMN 20 de noviembre e investigador clínico.

Recursos materiales:

- Expedientes físicos y/o electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente.

Recursos financieros:

- No amerita recursos financieros.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	Agosto	Septiembre 2017- julio 2019	julio 2019	Agosto 2019
EVALUACIÓN POR COMITÉS	X			
DESARROLLO DEL ESTUDIO		x		
RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE SEGUIMIENTO.		X		
ANÁLISIS DE INFORMACIÓN Y TESIS			X	
PUBLICACIÓN				x

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.

2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538.
3. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365:474.
4. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27:941.
5. Martha Alvarado-Ibarra, José Luis Álvarez-Vera, Primer consenso Nacional de Mieloma Múltiple de Hematólogos del ISSSTE, *Revista Hematología de México* 2015.
6. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860.
7. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:360.
8. Pawlyn C, Melchor L, Murison A, et al. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations. *Blood* 2015; 125:831.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538.
10. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:895.
11. Qazilbash MH, Saliba RM, Hosing C, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and feasible in elderly patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:279.
12. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114:600.
13. International Myeloma Foundation. Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options. 2015 Edition.
14. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly mieloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:3100-3104.

15. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:740.
16. Durie BG, Nguyen K, Jocelson M, et al. Technetium-99-MIBI scanning in multiple myeloma: Comparison with PET (FDG) scanning. *Cancer Res Ther Control* 1998; 6:93.
17. el-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M, et al. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 1997; 38:1208.
18. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199.
19. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-Body MRI versus PET in assessment of multiple myeloma disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:980.
20. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1606.
21. Elenna Zamagni, Cristina Nanni, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation, *BLOOD*, 1 DECEMBER 2011 VOLUME 118, NUMBER 23.
22. Elenna Zamagni, et al. PET/CT IMPROVES THE DEFINITION OF COMPLETE RESPONSE AND ALLOWS TO DETECT OTHERWISE UNIDENTIFIABLE SKELETAL PROGRESSION IN MULTIPLE MYELOMA, Author Manuscript Published OnlineFirst on June 15, 2015.
23. Cristina Nanni 1 & Elena Zamagni, Therapy assessment in multiple myeloma with PET; *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 8 May 2017.
24. Narine Hovhannisyán, Martine Dhilly, et al. Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma, *Plos one*, may 2017.
25. Martha Alvarado-Ibarra, Ena Marcela Ramos-León, Supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso, *Revista Hematología México*, 2015.