



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD MÍNIMA
RESIDUAL SOSTENIDA Y SOBREVIDA
LIBRE DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE
POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN:

HEMATOLOGÍA

PRESENTA

VANIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

TUTOR: **DR. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VERA**

RPI: 059.2023

CIUDAD DE MÉXICO, agosto 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

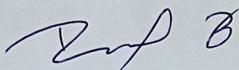
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

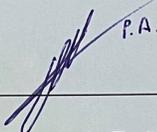
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ASOCIACIÓN ENTRE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL SOSTENIDA Y SOBREVIDA LIBRE DE
ENFERMEDAD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

FOLIO RPI 059.23



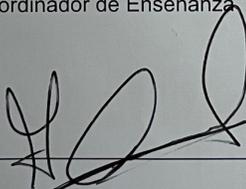
Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Coordinador de Enseñanza



Dra. Martha Alvarado Ibarra
Profesora titular del Curso de Hematología



Dr. José Luis Álvarez Vera
Asesor de tesis y jefe del servicio de Hematología

AGRADECIMIENTOS

A mi **familia** (Mami, Papi, Chonis y Robertito) por su eterno amor incondicional, paciencia, solidaridad y comprensión. Por siempre estar pese a mi ausencia. No me alcanzará toda la vida para pagarles ni agradecerles.

A la **Dra. Alicia Rivera** y el **Dr. Sergio Cuin**, quienes me enseñaron por primera vez este mundo de la Hematología y contribuyeron a que se sembrara mi pasión hacia él.

A la **Dra. Martha Alvarado Ibarra**, por confiar y brindarme la mayor oportunidad de mi vida, al dejar unirme a su curso y permitir que su grupo selecto de profesores pudieran instruirme y guiarme en la formación como Hematóloga bajo su tutela.

A mis maestros y profesores de curso, mi mayor admiración al **Dr. Juan Manuel Pérez Zúñiga** quien dedicó horas enteras a mi formación académica presentando retos intelectuales, manejado en todo momento con calidez, humanidad, humildad, respeto y amor hacia su trabajo y pacientes, otorgándome siempre el consejo más cálido, preciso y necesario para la situación más adecuada en todo momento. Al **Dr. Eleazar Hernández Ruiz** por siempre estar disponible con la mejor actitud cuando tuve dudas, por enseñarme a dudar y analizar los diagnósticos por más obvios que parezcan, por la paciencia eterna y las mejores clases de morfología. Al **Dr. José Antonio De la Peña Celaya** por siempre mostrarme su buen humor, enseñarme el balance en la vida, a como aliviar y actuar ante el dolor durante la partida. A la **Dra. Luara Luz Arana Luna** por enseñarme tenacidad, organización, serenidad, así como la capacidad de resiliencia y nunca perder de vista el objetivo hasta lograrlo. A la **Dra. Leire Montoya Jiménez** por contagiarme su energía, cuidar de nuestro bienestar en todo momento y tener una sonrisa para regalarnos diariamente, aunque las cosas se encontraran difíciles. A la **Dra. María Eugenia Espitia Ríos** por la confianza depositada en nosotros ayudándonos en el proceso de la toma de decisiones. Al **Dr. José Luis Álvarez Vera** jefe de servicio y asesor de tesis, por el tiempo dedicado en mi formación y en la realización de este proyecto al contagiarme su entusiasmo, por presionarme a ser mejor y repetirme hasta el cansancio que la única competencia y comparación que se hace es con uno mismo.

A mis **hermanos y amigos de residencia** por mantenernos en unidad, apoyándonos unos a otros cuando más se necesitaba olvidando incluso nuestras diferencias, gracias al reto intelectual que representaron durante mi formación, por los consejos, palabras y expresión de amor durante los momentos difíciles. Nunca los olvidaré.

A las maravillosas personas que me llevo para toda la vida y conocí gracias a este servicio en especial a **Lulú** mi mejor amiga de residencia, por soportarme siempre y reír hasta en los peores momentos, sin ella todo hubiera sido más difícil de lo que fue; a **Emely** mi familia dominicana, por su amor, comprensión, enseñanza y apoyo total desde el día uno; a **Juan Pablo** por darme todo lo que necesitaba en el momento justo, incluso sin saber que lo necesitaba. Los llevo siempre en el corazón.

Y finalmente a todos los pacientes y sus familiares que me dieron la maravillosa oportunidad de conocerlos y acompañarlos en el proceso de aliviar su enfermedad y su dolor, por depositar su confianza en mí, por enseñarme valor y valentía, aún cuando los resultados no siempre fueron exitosos, continúan enseñándome; sin ellos, nada de esto sería posible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA.....	15
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ABREVIATURAS

Bor-Tal: Bortezomib, talidomida, dexametasona.
CcarD: Ciclofosfamida, Carfilzomib, dexametasona.
CMF: Citometría de flujo
CyBORD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.
DHL: Deshidrogenasa láctica.
Drd: Daratumomab, lenalidomina, dexametasona.
EE: Enfermedad estable.
EMR: Enfermedad mínima residual.
FDA: Food and Drug Administration
FDG: Flourodeoxiglucosa
IMWG: Grupo Internacional de trabajo en Mieloma.
KRd: Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.
MBRP: Muy buena respuesta parcial
MM: Mieloma Múltiple.
MO: Médula ósea
PE: Progresión de la enfermedad
PET: Tomografía por emisión de positrones
RC: Respuesta completa
RCE: Respuesta completa estricta
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
RP: Respuesta parcial
RR: Riesgo relativo
SG: Sobrevida global.
SLP: Supervivencia libre de progresión
SSG: secuenciación de siguiente generación
TAMO: Trasplante autólogo de médula ósea
VRd: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona.

RESUMEN

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia maligna conformada por una clona de células plasmáticas. Corresponde al 10% de las malignidades hematológicas. Se debe confirmar la presencia de la proteína M (componente monoclonal), a través de inmunofijación de proteínas, cadenas ligeras y electroforesis de proteínas séricas y/o en orina, aspirado y biopsia de médula ósea. La enfermedad mínima residual (EMR) detecta clonas malignas en 10^{-5} células, su utilidad radica en seguimiento y marcador como predictor en la progresión de la enfermedad. El MM continua siendo incurable, con altas tasas de progresión de la enfermedad, un pilar importante en el tratamiento es el trasplante de médula ósea.

Objetivo: Analizar la asociación de EMR sostenida y la sobrevida libre de progresión en los pacientes con MM post trasplante de médula ósea a un seguimiento de 12 meses.

Metodología: Estudio analítico, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico, en el CMN "20 de Noviembre", incluyendo 46 pacientes de marzo 2017 a diciembre 2022, con MM, post trasplante autólogo de médula ósea y mediciones semestrales de EMR mediante citometría de flujo, sensibilidad 10^{-5} , con análisis estadístico de asociación a través de chi-cuadrada y rho de Spearman.

Resultados: Se encontró una mediana de edad de 54.9 años, sexo masculino en 61%, alteraciones genéticas de alto riesgo en el 20% de la población, con una mediana de tiempo diagnóstico-trasplante de 30.6 meses, a los 12 meses post trasplante de médula ósea 71.7% mantenían respuesta completa; y SLP aquellos con EMR negativa fue del 83.3%.

Conclusiones: En el presente estudio encontramos asociación de EMR sostenida y la SLP en los pacientes con MM post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a un seguimiento de 12 meses. La SLP en el 83.3% de la población con EMR sostenida a los 12 meses. La media de SG post trasplante de progenitores hematopoyéticos independientemente del grado de respuesta y estatus de la EMR fue de 68.8 meses.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia maligna conformada por una clona de células plasmáticas, las cuales tienen como finalidad la producción de inmunoglobulinas monoclonales, se caracteriza por plasmocitosis en médula ósea, lesiones en el hueso tipo osteolíticas, manifestado clínicamente como dolor óseo, fracturas, enfermedad renal, hipercalcemia, anemia e inmunodeficiencia¹.

Corresponde al 1% de todas las neoplasias malignas y el 10% de las malignidades hematológicas, siendo el segundo lugar de todas las discrasias de células plasmáticas. Tiene una incidencia de 6 en 100 000 habitantes por año. La mediana de edad al diagnóstico es de 69 años^{1,2}. La Organización Mundial de la Salud, a través del Observatorio Global de Cáncer, estimó que en México durante 2020, el MM correspondió al lugar décimo octavo respecto a la frecuencia de enfermedades neoplásicas malignas mostrando un tasa de 1.9 casos por cada 100mil habitantes. En Estados Unidos de Norteamérica, el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados reporta Sobrevida Global (SG) actual a cinco años de 55.6%³.

Inicialmente en cuanto al MM, se lograban pobres tasas de supervivencia, posteriormente surgieron nuevas drogas blanco terapéuticas con las cuales se modificaron los esquemas de tratamiento hasta la actualidad, y posteriormente se introdujo el trasplante de células hematopoyéticas, al momento actual es considerado el tratamiento estándar para los pacientes jóvenes, pacientes en condiciones óptimas y algunos pacientes mayores seleccionados, con lo cual se ha observado aumento en las tasas de respuesta y sobrevida global de los pacientes; no obstante, hasta el día de hoy, esta enfermedad, continua siendo incurable, con múltiples recaídas inevitables durante el curso de la enfermedad⁴.

En la actualidad se están desarrollando nuevas herramientas diagnósticas y de seguimiento en esta enfermedad, en los últimos años surgiendo el concepto de enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo, en los países más desarrollados ya cuentan con herramientas de mayor sensibilidad como secuenciación de nueva generación; en nuestro medio, los pacientes post trasplante de médula ósea se mantienen en seguimiento además de los métodos convencionales, con mediciones semestrales de EMR mediante citometría de flujo de 8 colores, con introducción de este método desde 2017, se estima que una enfermedad residual negativa está asociada a una sobrevida libre de progresión mayor, al momento no se cuenta con estos datos reportados.

ANTECEDENTES

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia maligna conformada por una clona de células plasmáticas, las cuales tienen como finalidad la producción de inmunoglobulinas monoclonales, se caracteriza por plasmocitosis en médula ósea, lesiones en el hueso tipo osteolíticas, manifestado clínicamente como dolor óseo, fracturas, enfermedad renal, hipercalcemia, anemia e inmunodeficiencia¹.

La etiología de esta patología permanece incierta. El curso natural de la enfermedad es el resultado de una secuencia de pasos que culminará en la progresión de una gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS por sus siglas en inglés) o un MM asintomático (SMM por sus siglas en inglés) a un MM sintomático⁵.

Se ha descrito cierta predisposición familiar, cada vez se identifican mejor los procesos genéticos que impactan en las vías de señalización que están implicadas en las características biológicas de las células plasmáticas clonales condicionándoles ventajas en cuanto a proliferación y sobrevida. Se han identificado seis polimorfismos de nucleótidos asociados. Es frecuente encontrar hiperdiploidía y rearreglos en los genes que codifican las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, lo cual sugiere que para el desarrollo del MM la alteración de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas es indispensable, ya sea que se alteren los mecanismos de regulación en apoptosis y supresores o bien mediante traslocaciones que generen la activación de oncogenes durante la hipermutación somática de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el centro germinal, finalmente se predispondrá la expansión descontrolada de células plasmáticas clonales, que al contener estas alteraciones se traduce en mayor supervivencia para la mismas⁶.

Cuadro clínico

Las manifestaciones del MM, son variadas, están en relación a la fisiopatología de la enfermedad, específicamente las alteraciones hematológicas están ocasionadas por la infiltración y expansión medular de las células plasmáticas monoclonales, como consecuencia generan hipergamaglobulinemia y estas complicaciones secundarias a hiperviscosidad, alteraciones óseas y enfermedad renal⁷. Los síntomas más frecuentes se exponen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Síntomas más frecuentes en pacientes con diagnóstico reciente de Mieloma Múltiple⁷

Síntomas	Frecuencia
Anemia	73%
Dolor óseo	58%
Debilidad y fatiga	32%
Hipercalcemia	28%
Pérdida de peso	24%

Al sospechar clínicamente de una gamapatía monoclonal, se deben realizar estudios bioquímicos que apoyen el diagnóstico al demostrar la presencia de la proteína M (componente monoclonal), siendo esta medible y reconocible mediante dichos estudios si se encuentra en un nivel sérico de al menos 1g/dl o >200mg/día en orina. Entre los estudios necesarios para demostrar su presencia se encuentran la inmunofijación de proteínas, medición de cadenas ligeras libres y electroforesis de proteínas séricas y/o en orina, las células plasmáticas de mieloma pueden producir cadenas pesadas y ligeras, únicamente ligeras o ninguna de las dos, lo que se conoce como MM no secretor que corresponde hasta el 2% de todos los casos^{7,8}.

Es necesario investigar la afección del tejido óseo, como uno de los principales sitios de afección, ya que al menos el 60% de los pacientes al diagnóstico cursan con dolor óseo secundario a lesiones líticas o fracturas patológicas principalmente en esqueleto axial. Los métodos por imagen estandarizados para valorar la afección ósea en esta enfermedad en la actualidad son: Tomografía computarizada de baja intensidad (TC-BI), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía por emisión de positrones (PET) y Flourodeoxiglucosa (FDG). Además, estos estudios de extensión por imagen son necesarios para investigar intencionadamente enfermedad extramedular, a lo que se le conoce como plasmocitoma, mismos que están presentes en el 3-5% de los pacientes, estos pacientes cursan con un pronóstico pobre, al caracterizarse por un fenotipo más agresivo de la enfermedad y con citogenética de alto riesgo⁸.

Diagnóstico

A la fecha, los criterios diagnósticos necesarios para confirmar la enfermedad, son los establecidos por el Grupo de Trabajo Internacional en Mieloma (IMGW por sus siglas en inglés) revisados en 2014. Requiere la presencia de al menos 10% de células plasmáticas en médula ósea o un plasmocitoma demostrado por biopsia, asociado a uno o más de los eventos definitorios de MM⁹. Debiéndose cumplir ambos de los siguientes criterios:

1. Células plasmáticas clonales en médula ósea >10% o plasmocitoma óseo/extramedular comprobado por biopsia.
2. Uno o más de cualquier evento definitorio de la enfermedad.
 - a. Evidencia de daño a órgano blanco que puede ser contribuido al desorden proliferativo de células plasmáticas, específicamente:
 - i. Hipercalcemia: calcio sérico >1mg/dL mayor al límite superior normal o >11mg/dL.
 - ii. Insuficiencia renal: depuración de creatinina <40mL/min o creatinina sérica >2mg/dL
 - iii. Anemia: hemoglobina >2gr/dL menor del límite inferior normal, o hemoglobina <10gr/dL
 - iv. Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografías, tomografía o tomografía por emisión de positrones.
 - b. Células plasmáticas clonales en médula ósea ≥60%
 - c. Ratio de cadenas ligeras libres en suero involucrada: no involucrada ≥100 (el valor neto de la cadena ligera libre involucrada debe ser ≥100mg/L).
 - d. >1 lesión focal en un estudio de RMN (al menos 5mm de tamaño)

En la **tabla 2**, se enlista la frecuencia respecto a la proteína involucrada¹⁰.

Tabla 2. Frecuencia por tipo de proteína monoclonal sérica

Tipo	Frecuencia %
IgG. κ	34
IgG. λ	18
IgA κ	13
IgA λ	8
IgM κ	0.3
IgM λ	0.2
IgD κ	1
IgD λ	1
Cadenas ligeras κ	9
Cadenas ligeras λ	7
Biclonal	2
Negativo	7

Pronóstico y Estadificación

La supervivencia de los pacientes con MM, se ve afectada por características propias del hospedero, estadio de la enfermedad, anomalías citogenéticas, niveles de DHL, presencia de células plasmáticas en sangre periférica y la respuesta alcanzada por la terapia establecida. El estadio de la enfermedad clásicamente se ha establecido de acuerdo a los criterios de Durie-Salmon con un aproximado en cuanto a la carga tumoral al diagnóstico y el Sistema de Estadificación Internacional Revisado¹¹.

Tabla 3. Valoración de la carga tumoral: Durie – Salmon

1. Estadio III. Alta carga tumoral. ($> 1.2 \times 10^{12}$ células de mieloma/m ²)
Una de las siguientes anomalías debe estar presente
A. Hemoglobina < 8.5 gr/dL o hematocrito $< 25\%$
B. Calcio sérico > 12 mg/dL
C. Tasa alta de producción de proteína monoclonal en suero y orina
a. Pico Inmunoglobulina G > 7 gr/dL
b. Pico Inmunoglobulina A > 5 gr/dL
c. Cadenas ligeras en orina > 12 gr/24h
D. > 3 lesiones óseas líticas
2. Estadio I. Baja carga tumoral. ($< 0.6 \times 10^{12}$ células de mieloma/m ²)
Todos los siguientes deben estar presentes
A. Hemoglobina > 10.5 gr/dL o hematocrito $> 32\%$
B. Calcio sérico normal
C. Tasa baja de producción de proteína monoclonal en suero y orina
a. Pico Inmunoglobulina G < 5 gr/dL
b. Pico Inmunoglobulina A < 3 gr/dL
c. Cadenas ligeras en orina < 4 gr/24h
3. Estadio II. Carga tumoral intermedia. (0.6 a 1.2×10^{12} células de mieloma/m ²)
Todos los pacientes que no califican para baja o alta carga tumoral
A. Sin falla renal (creatinina ≤ 2 mg/dL)
B. Con falla renal (creatinina > 2 mg/dL)

La importancia de determinar las alteraciones genéticas, radica en el pronóstico de los pacientes, estudios complementarios como FISH o cariotipo son utilizados en la actualidad para detectar alteraciones genéticas que confieran factor de riesgo y por lo tanto factor pronóstico en la enfermedad, las mayormente asociadas son t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del (17p), trisomías, hipodiploidías, estas alteraciones citogenéticas se incluyen en la escala pronóstica ISS-R como se muestra en la **tabla 4**, impactando directamente en la SG de los pacientes¹¹⁻¹³.

Tabla 4. Sistema Internacional Revisado (ISS-R)¹²

Estadio	Supervivencia Global a 5 años	Supervivencia Libre de Progresión a 5 años
Estadio I	Todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina sérica > 3.5 mg/dl • B2 microglobulina sérica < 3.5 mg/dl • DHL sérica normal • Sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo 	
Estadio II	No cumple criterios de estadio I o III	
Estadio III	Ambos criterios: <ul style="list-style-type: none"> • B2 microglobulina sérica > 5.5 mg/dl • Alteraciones citogenéticas de alto riesgo [t(4;14) o Del 17p] o DHL elevada 	
ISS-R I	82%	55%
ISS-R II	62%	36%
ISS-R III	40%	24%

Con la finalidad de mejorar y tratar de predecir con mayor sensibilidad el estatus de la enfermedad y por ende la recaída de la misma, se han desarrollado nuevas técnicas de alta sensibilidad para tratar de lograrlo. Es donde surge el concepto de Enfermedad Mínima Residual (EMR), definida como la enfermedad (células tumorales) encontrada al analizarse al menos un millón de células de médula ósea. Existen varios métodos para su realización; considerado al análisis de la misma mediante citometría de flujo como una técnica estandarizada, accesible y reproducible, fundamentada en la detección de células plasmáticas malignas con base en las diferencias en la expresión de los marcadores de su superficie celular o citoplasmáticos; el resultado de esta determinación, ha mostrado asociación en algunos estudios directamente con la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y SG. La adición de esta técnica como herramienta pronóstico en el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se encuentra en evaluación para detectar una progresión inminente de la enfermedad con mayor sensibilidad en comparación con técnicas convencionales actuales, la cual se convertiría en un factor de impacto pronóstico vital en el curso de la enfermedad y del tratamiento permitiendo el desarrollo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos que logren mayor eficacia en el curso de la misma. En la actualidad el MM continúa siendo una enfermedad incurable; la mediana en SG para un paciente al diagnóstico ha incrementado significativamente, cercano a los 10 años, llegando a considerar algunos pacientes como funcionalmente curados¹⁴⁻¹⁶.

Tratamiento

Existen múltiples regímenes en cuanto al tratamiento específico de MM, se divide por categorías con base en si es o no candidato a Trasplante Autólogo de Médula Ósea (TAMO). La elegibilidad de un paciente en relación a TAMO, principalmente será establecido por edad o comorbilidades importantes asociadas al diagnóstico. Comúnmente los pacientes, elegibles a trasplante, son tratados alrededor de 3 - 4 ciclos del régimen elegido previo a la recolección de células madre. Posterior a esta recolección (cosecha), los pacientes pueden pasar a TAMO o continuar con terapia de mantenimiento y esperar hasta la primera recaída de la enfermedad (TAMO tardío)^{17,18}.

Dentro de los tratamientos que han mejorado las respuestas y desenlaces de los pacientes, se encuentra el uso como primera línea de los inhibidores de proteosomas (Bortezomib, Carfilzomib e Ixazomib) y las drogas inmunomoduladoras (Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida) las cuales generan ubiquitinación y degradan los factores de transcripción específicos de células B causando citotoxicidad directa. Las dosis bajas de dexametasona se prefieren en todos los regímenes de tratamiento para minimizar la toxicidad. En un estudio realizado por el Grupo Cooperativo Oriental de Oncología, la dexametasona demostró asociación con mayor tasa de SG y menor toxicidad⁵¹. Al incluir estos regímenes de tratamiento se alcanzan tasas de respuesta alrededor de 80%¹⁹.

En la actualidad se prefieren los regímenes de tripletes, es decir asociación de tres fármacos, en los pacientes con diagnóstico reciente de MM. El régimen estándar actual es aquel que contiene bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), esta combinación demostró mejores tasas de SG (82% vs 72%) y aumento en la mediana de SLP (43 meses vs 31 meses [**HR**] 0.712, **96% CI** 0.56–0.906; **p**: 0.0018) al compararse con la dupleta (dos

fármacos) de lenalidomina y dexametasona¹⁶. En caso de que lenalidomina no se encuentre disponible o haya contraindicaciones para ese (lesión renal), se han utilizados otras combinaciones de regímenes con bortezomib y dexametasona como talidomida o ciclofosfamida²⁰. Existen regímenes alternos conocidos como combinaciones multidroga, donde se asocian fármacos como DAP (Doxorrubicina, Bortezomib y Dexametasona) o VTD-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida y etoposido). Siendo estos regímenes mayormente usados en pacientes con enfermedad más agresiva como leucemia de células plasmáticas o plasmocitoma extramedular^{20,21}.

Eventualmente el 100% de los pacientes recaen o tienen progresión de la enfermedad. La duración de la remisión disminuye (5%) con cada régimen de tratamiento. El tratamiento subsecuente posterior a cada recaída se vuelve complicado, tomando en cuenta factores como el tiempo de recaída, respuesta a las terapias previas, agresividad de la recaída y estado de funcionalidad. Recientemente se han aprobado por la FDA el uso de anticuerpos monoclonales en caso de MM en recaída como Elotuzumab (target SLAMF7), Daratumumab e Isatuximab (target CD38), Panobinostat (inhibidor deacetilasa)²².

Los regímenes con cuatro fármacos (Cuadrupletas), son aquellos a los que se agrega un anticuerpo monoclonal. En el protocolo GRIFFIN se encontró que la adición de Daratumumab (anti CD38) al régimen estándar VRd seguido de TAMO, aumentó la tasa de Respuesta Completa Estricta (RCE) (**62.6% vs 45.4% [OR] 1.57; IC: 95%, 0.87- 2.82**), mayor tasa de EMR negativa al final de la consolidación en el grupo con Daratumumab (**51.0% vs 20.4%; p < 0.0001**), profundizando la RCE a una mediana de 22.5 meses, y aumentando la tasa de SLP (95.8% vs 89.8%)²³.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, continúa siendo el tratamiento estándar para los pacientes con MM jóvenes, en condiciones óptimas y algunos pacientes mayores seleccionados. En la actualidad, no se encuentra establecido un consenso, a cerca del corte de edad que considera candidato a un paciente con MM para TAMO, sin embargo, la mayoría de las series publicadas, reservan este procedimiento para pacientes menores de 65 años de edad, que no sean portadores de comorbilidades severas. En la actualidad EUA incluye pacientes en condiciones óptimas de hasta 75 años en sus protocolos de TAMO, así como Europa pacientes de hasta 70 años²⁴.

El trasplante de médula ósea en MM junto con los nuevos agentes al compararse contra terapia con VRd por sí sola, resulta en aumento significativo en la SLP (50 vs 36 meses, HR 0.65), tasa de RC (59% vs 48%) y negativización de EMR (79% vs 65%)^{24,25}.

La adición de bortezomib a la terapia convencional de primera línea aumenta la SLP y SG, la adición de TAMO se ha asociado con disminución en el riesgo de progresión y muerte, con un aumento en la SLP de hasta 3 años, independientemente de los factores de riesgo iniciales. Se ha encontrado mejoría en al SLP en las pacientes con TAMO temprano (antes de la primera recaída de la enfermedad), sin embargo, no se relaciona con mejoría en la SG, respecto al TAMO tardío. En la actualidad continúa siendo un tratamiento no curativo, las progresiones y recaída de la enfermedad son comunes entre los pacientes, aún si se logró alcanzar RC post trasplante. El principal objetivo en la terapia de consolidación post TAMO es mejorar la respuesta de la enfermedad con toxicidad limitada, se observó que esta estrategia, aumentó la tasa de RC, remisión molecular y por ende aumentar la SLP, como se observó en el estudio EMN02/HO95 al compararlo contra los pacientes post TAMO que sólo recibieron lenalidomida como mantenimiento^{26,27}.

La terapia de mantenimiento post TAMO se adiciona esperando tenga un buen perfil de seguridad para el paciente y con esto mantener la respuesta, aumentando la SLP y SG. A diferencia de la consolidación, esta terapia se administra a largo plazo. La lenalidomida como mantenimiento ha demostrado ser bien tolerada entre los pacientes; en un meta-análisis de grandes grupos (RCTs, CALGB, IFM, y GIMEMA) comparando el mantenimiento con lenalidomina contra placebo, la adición de Lenalidomina aumentó significativamente la SLP en todos los subgrupos de pacientes a pesar de la edad, severidad y estadio de la enfermedad (52.8 vs 23.5 meses), reduciendo la probabilidad de muerte un 25%, aumentando la sobrevida alrededor de 2.4 años; esto demostró que la fase de mantenimiento se debe considerar como manejo estándar. Al momento se encuentra aprobado por la FDA y EMA, el mantenimiento con Lenalidomida en cuanto a MM otorgado en bajas dosis hasta la progresión o desarrollo de eventos adversos. La terapia de mantenimiento con Bortezomib una vez por semana, se ha recomendado para los pacientes de alto riesgo, particularmente en aquellos con del(17p)²⁸⁻³¹.

En cuanto a los pacientes que no son candidatos a TAMO, las principales opciones para terapia inicial son los regímenes VRd (8 – 12 ciclos seguido de mantenimiento) y DRd (hasta la progresión). Los regímenes basados en Melfalán no se recomiendan al encontrarse asociados a daño en células madre hematopoyéticas, Síndrome Mielodisplásico y Leucemias Agudas o crónicas secundarias. Los fármacos alquilantes (Melfalán) pueden usarse cuando no se tiene acceso a otro tipo de drogas incluido la lenalidomida³².

Respuesta y Seguimiento

Los criterios de respuesta y progresión de la enfermedad en los cuales se basa este protocolo de investigación, son los propuestos por el *Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma Múltiple (IMWG por sus siglas en inglés)*³³, cuales se resumen en la **tabla 5**.

Tabla 5. Criterios de Respuesta, incluyendo criterios de Enfermedad mínima residual IMWG 2016³³.

CRITERIOS DE RESPUESTA DEL GRUPO INTERNACIONAL DE TRABAJO DE MIELOMA MÚLTIPLE CON ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (CMF o SSG o ambas) y por imagen como define abajo, confirmada en mediciones de al menos un año de diferencia. Evaluaciones subsecuentes pueden ser utilizadas para especificar la duración de la negatividad. (Ej.: EMR negativa a 5 años)
EMR Negativa por Citometría	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes por CMF en aspirado de médula ósea utilizando los procedimientos de estándares de calidad de EuroFlow para la detección de EMR en MM (o un método equivalentemente validado) con una sensibilidad mínima de 1 en 10 ⁻⁵ células nucleadas.
EMR negativa secuencial	Ausencia de células plasmáticas clonales por SSG en aspirado de médula ósea en el cual la presencia de células de una clona se define como menos de dos lecturas de secuencias idénticas obtenidas después la secuenciación de DNA en aspirado de médula ósea utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o un método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 en 10 ⁻⁵ células nucleadas.
Imagen positiva con EMR negativa	EMR negativa definida por NGS o NGF más la desaparición de todas las áreas con aumento en la captación encontradas en un PETCT basal o disminución a un SUV menor del pool mediastinal o disminución a captación menor que el tejido normal circundante.
CRITERIOS DE RESPUESTA ESTÁNDAR	
Respuesta completa estricta	Respuesta completa como se define debajo + normalización en la relación de cadenas ligeras y ausencia de células plasmáticas clonales en biopsia de MO por inmunohistoquímica (K/L ratio < 4:1 o > 1:2 para pacientes Kappa y Lambda, respectivamente, después de contar > 100 Cel. plasmáticas)
Respuesta completa	Inmunofijación sérica o en orina negativa, desaparición de cualquier lesión en tejido blando (plasmocitoma) y < 5% de células plasmáticas en AMO.
Muy buena respuesta parcial	Componente M sérico o en orina detectable en inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción del componente M sérico >90% y niveles urinarios de componente M <100 mg en 24 horas.
Respuesta parcial	Reducción en componente M sérico > 50% con disminución en componente M urinario > 90% o < 200 mg en 24 horas. Si el componente M sérico o urinario no es medible, una reducción > 50% en la relación de cadenas ligeras se toma como criterio de respuesta. Si el componente M sérico o urinario y cadenas ligeras, no son medibles, la reducción > 50% de células plasmáticas en MO tomará el lugar del componente M, siempre que el nivel basal registrado en MO de células plasmáticas sea > 30%. Adicional a este criterio, si estuviese presente al diagnóstico un plasmocitoma, se requiere, la reducción > 50% del tamaño basal.
Respuesta mínima	Reducción del componente M sérico > 25% pero < 49% y reducción en componente M urinario del 50-89%. Adicional a estos criterios se requiere, la reducción > 50% del tamaño en plasmocitoma de tejidos blandos si se encontró presente al diagnóstico.
Enfermedad Estable	No se recomienda utilizar este término como indicador de respuesta. Corresponde a no reunir los criterios para RC; MBRP, RP, RM o progresión de la enfermedad.

Progresión de la Enfermedad	<p>Al menos uno de los siguientes criterios: Aumento del 25% del valor más bajo de respuesta alcanzado en uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Componente M sérico (incremento absoluto debe ser > 0.5g/dl) ➤ Componente M sérico incremento > 1g/dl si el nivel más bajo del Componente M fue > 5g/dl ➤ Componente M urinario (incremento absoluto > 200 mg/24h) ➤ Si el componente M sérico o urinario no es medible, la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras involucrada y no involucrada (debe ser > 10 mg/dL) ➤ Si el componente M sérico o urinario y la diferencia entre los niveles de cadenas ligera involucrada y no involucrada no es medible, el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea independiente del estatus basal (aumento absoluto > 10%) ➤ Aparición de nuevas lesiones; aumento > 50% del nadir en > 1 lesión o aumento > 50% en el diámetro mayor de una lesión previa con eje corto > 1cm ➤ Aumento > 50% en células plasmáticas circulantes (mínimo 200 cel/uL).
Recaída clínica	<p>Requiere uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica, relacionados a la condición subyacente de proliferación de células plasmáticas clonales. ➤ Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas (fracturas osteoporóticas no se consideran progresión). ➤ Aumento de un 50% (y > 1cm) en las mediciones seriadas de plasmocitoma basal. ➤ Hipercalcemia > 11 mg/dl ➤ Disminución de la Hb > 2 g/dl no relacionada a los fármacos u otras condiciones no relacionadas al MM. ➤ Aumento en la creatinina sérica en 2 mg/dl o más, del inicio de la terapia, con atribución al mieloma. ➤ Hiperviscosidad relacionada a la paraproteína sérica.
Recaída de una respuesta completa.	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reparación de la proteína M, urinaria o sérica por inmunofijación o electroforesis ➤ Desarrollo de > 5% de células plasmática en médula ósea. ➤ Aparición de cualquier otro signo de progresión (nuevo plasmocitoma, lesiones líticas, hipercalcemia).
Recaída desde una EMR negativa	<p>Uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pérdida del estado negativo de EMR (evidencia de células plasmáticas clonales en CMF o imagen positiva para recurrencia de mieloma). ➤ Reparación de componente M sérico u orina por inmunofijación o electroforesis. ➤ Desarrollo de > 5% de células plasmáticas clonales en médula ósea. ➤ Aparición de cualquier otro signo de progresión (nuevo plasmocitoma, lesiones líticas, hipercalcemia).

Abreviaturas: AMO: Aspirado de médula ósea, CMF: Citometría de flujo, EMR: Enfermedad mínima residual, MBRP: Muy buena respuesta parcial, MO: Médula ósea, RC: Respuesta completa, RM: Respuesta mínima, RP: Respuesta parcial, PETCT: Tomografía computarizada por emisión de positrones, SSG: Secuenciación de siguiente generación.

Enfermedad Mínima Residual.

La Enfermedad Mínima Residual (EMR) negativa, ha sido definida como la ausencia de enfermedad (células tumorales) analizada en al menos un millón de células de médula ósea. Este marcador se considera un valor pronóstico importante en diferentes etapas de la enfermedad, incluyendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y el seguimiento de este. Ha probado ser un predictor más sensible en cuanto a la progresión de la enfermedad que la citogenética, por lo que en la actualidad se plantea la posibilidad de ser utilizado como seguimiento de los pacientes durante el mantenimiento y con ello, evaluar la duración del mismo. Se han utilizado muchas técnicas diferentes para evaluar la EMR, en médula ósea las dos técnicas realizadas son citometría del flujo y secuenciación de siguiente generación, la citometría de flujo identifica células plasmáticas monoclonales a través de antígenos se expresión, los protocolos iniciales se han visto opacados por Citometría de siguiente generación, que tiene una mayor sensibilidad (10^{-6}) que la citometría de flujo estándar de 8 colores. La secuenciación de siguiente generación identifica clonas malignas mediante la secuencia de rearrreglos en las regiones VDJ y DJ en los genes de las cadenas de inmunoglobulinas que son únicas para cada clon específico. Entre ambos métodos se encuentra un nivel de concordancia de 80-85% con alto nivel de sensibilidad³⁴⁻³⁶.

La IMWG define la positividad de EMR en MM al encontrar una célula tumoral en al menos 10^{-5} de células normales en una muestra de médula ósea, con una sensibilidad de 10^{-5} . Al comparar EMR positiva vs negativa,

se demostró que esta última aumenta la SLP (**HR, 0.33; 95% CI, 0.29-0.37; P 0.001**) y SG (**HR, 0.45; 95% CI, 0.39-0.51; P, 0.001**), pese al estado de la enfermedad previamente (De Novo, recaída/refractario), riesgo citogenético, profundidad en la respuesta previo y estatus de EMR previo a la terapia con mantenimiento, con una mediana de SLP 61 meses en pacientes con EMR negativa vs 24 meses. La sobrevida libre de progresión a los 5 años se refleja en 51% vs 24%, dependiendo de la negativización de EMR³⁷.

El alcanzar una negativización de la EMR en un objetivo principal del tratamiento, perseguido no sólo para los pacientes jóvenes elegibles a TAMO sino también en pacientes mayores. Esto fue confirmado por el grupo PETHEMA/GEM2010MAS65, en el cual se evidenció que la edad por sí misma no afecta el beneficio obtenido por una EMR negativa. Varios estudios apoyan la monitorización y seguimiento de la respuesta con EMR en MM, la correlación entre la negativización de la EMR y el aumento en la SLP, se demostró en dos meta-análisis y ensayos clínicos³⁸⁻⁴⁰.

El alcanzar una EMR negativa, así como la negativización sostenida (definida como EMR negativa en al menos dos mediciones seriadas en un lapso de 12 meses), es menos frecuente en pacientes clasificados como Alto riesgo. Sin embargo, se ha reportado que en pacientes de alto riesgo que alcanzaron negativización molecular la tasa de sobrevida se equipara a los pacientes de riesgo estándar. La probabilidad de alcanzar un resultado negativo en cuanto a EMR en pacientes tratados por recaída son de 5 – 30% con la adición de un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (Daratumumab), a la terapia estándar de inhibidores de proteosomas e inmunomoduladores⁴⁰⁻⁴³.

En el estudio publicado por Perrot, no se observaron diferencias en términos de sobrevida libre de progresión a los pacientes con EMR negativa con y sin trasplante, sin embargo, se observó que un número más alto de pacientes alcanzó negativización de la EMR en el grupo de pacientes post Trasplante de progenitores hematopoyéticos (79% vs. 65%, $P < 0.001$). Actualmente se ha demostrado que una EMR negativa al día + 100 post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se asocia con aumento en la SLP. Rawstron⁴⁴ utilizó la citometría de flujo multiparamétrica de seis colores para analizar la médula ósea en pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo de médula ósea en comparación con ellos que no, encontrando que los pacientes con una EMR negativa al día cien después del trasplante presentaron una SLP y SG superior (28.6 vs 15.5 meses, $p < 0.001$; 80.6 vs 59 meses, $p < 0.0183$; respectivamente), por lo que se ha cuestionado la necesidad de terapia de mantenimiento entre estos pacientes; no obstante, en el estudio Mieloma XI, los mejores resultados obtenidos en cuanto a SLP fueron obtenidos en pacientes con EMR negativa que recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida, por lo que con base en los datos en la literatura internacional actual, no es recomendable obviar la terapia de mantenimiento entre los pacientes post TCPH independientemente del estatus de la EMR⁴⁴⁻⁴⁷.

La frecuencia con la cual se debe realizar la medición de EMR en pacientes post TAMO, permanece incierta. El análisis de EMR en médula ósea, de forma seriada (cada 6 meses) durante la fase de mantenimiento con lenalidomida, mostró que la positivización en pacientes con resultado previamente negativo, fungió como factor predictivo a la recaída (**HR, 0.21; 95% CI, 0.15-0.29; P, 0.001**) con una mediana de 4 meses previo a la recaída bioquímica (reaparición de componente monoclonal sérico/orina) y 9 meses previo a la recaída clínica. En los estudios MAIA y ALCYONE los pacientes que alcanzaron negativización de la EMR, mejoraron la SLP comparado con aquellos que mantuvieron la EMR positiva (MAIA: **HR, 0.15 [95% CI, 0.09-0.26]; P 0.0001**; **ALCY- ONE: HR, 0.21 [95% CI, 0.15-0.30]; P 0.0001**), y la respuesta se mantuvo en aquellos con EMR negativas sostenidas por más de 6 y 12 meses, así como las tasas de SLP a los 36 meses, de igual manera en análisis combinados en pacientes en los estudios CASTOR, POLLUX, ALCYONE y MAIA los pacientes que alcanzaron respuesta completa y EMR negativa tuvieron SLP extendida comparada con los que no la alcanzaron. Con una tasa estimada de SLP a los 48 meses de 70.4% comparado a 23.9% para pacientes que no alcanzaron respuesta completa o EMR persistentemente negativa, alcanzando de igual manera una disminución del 80% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (**HR, 0.20; 95% CI, 0.16-0.24; P 0.0001**)^{48,49}.

Por lo que, desde una perspectiva clínica, el equipo médico, podría realizar intervención antes de la recaída clínica para prevenir la morbilidad asociada a la progresión del MM. No obstante, se requieren mayores estudios, en los cuales se evalúe la intervención temprana con base al estado de EMR en los pacientes post TAMO para generar conclusiones basadas en evidencia⁵⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A lo largo del tiempo, se han analizado los factores de riesgo propios de esta enfermedad que se ven involucrados en las diferentes tasas de respuestas obtenidas con los tratamientos.

El tratamiento del MM, ha alcanzado avances importantes en las últimas décadas, con la adición y aprobación de nuevos fármacos, incluyendo cada vez más terapias dirigidas como son los anticuerpos monoclonales, lo que se traduce en mayor número de pacientes que alcanzan respuestas completas, y prolongación en la sobrevida global de los pacientes, como se ha venido comentado, pese a estos avances, la enfermedad continua siendo incurable, cursando con múltiples recaídas, sugiriendo, que existe un porcentaje de enfermedad o células neoplásicas que no son identificadas con las técnicas convencionales con las que se evalúa la respuesta de la enfermedad, lo que ha obligado al desarrollo de métodos diagnósticos más sensibles, como es la citometría de flujo (Enfermedad Mínima Residual) o las técnicas de secuenciación de siguiente generación.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos hasta el momento actual es el tratamiento estándar que tiene como objetivo profundizar la respuesta al ser medido incluso con las nuevas tecnologías diagnóstico como es la citometría de flujo y con ello retrasar el tiempo de progresión de la enfermedad.

Por lo que la ha surgido la siguiente pregunta:

¿Cuál es la asociación entre enfermedad mínima residual sostenida y sobrevida libre de progresión en los pacientes con MM post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas?

JUSTIFICACIÓN

La negativización de la EMR en pacientes con MM, actualmente, es considerado como una meta de tratamiento a nivel internacional, se continúa evaluando la relación directamente con sobrevida global y sobrevida libre de progresión, llegando a ser considerado en la actualidad un factor pronóstico temprano de progresión de la enfermedad.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos forma parte del tratamiento estándar de los pacientes con MM en el servicio de Hematología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, mismo que incluye la realización de mediciones seriadas de EMR post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, lo cual permite darle seguimiento a la respuesta máxima alcanzada y de forma indirecta estimar la progresión de la enfermedad de manera temprana. Este estudio cuenta con el propósito de analizar y reportar los datos obtenidos en los pacientes y establecer la asociación con la SLP que se tiene en este centro médico. La relevancia de presentar este estudio radica en evaluar indirectamente la eficacia del trasplante de médula ósea, además de aportar información valiosa para ajustes de tratamiento en el seguimiento de estos pacientes e intervenciones tempranas en un futuro.

HIPÓTESIS

La EMR sostenida a 12 meses post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se asocia con una mayor sobrevida libre de progresión en los pacientes con MM.

OBJETIVOS

General

Determinar la asociación de EMR sostenida y la SLP en los pacientes con MM post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a un seguimiento de 12 meses en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Específicos

- Describir las líneas de tratamiento utilizadas previo al trasplante de médula ósea y la mejor respuesta alcanzada.
- Determinar el grado de respuesta alcanzado en los pacientes con MM post trasplante de médula ósea.
- Evaluar la SG de los pacientes post trasplante de células progenitoras hemapoyéticas.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Analítico, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico. Se realizó muestreo por conveniencia de los expedientes clínicos de pacientes acorde a los criterios de inclusión de marzo 2017 a diciembre 2022.

Población de estudio:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de MM sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos tratados en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE.

Universo de trabajo:

Pacientes tratados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE de marzo 2017 a diciembre de 2022.

Tiempo de estudio:

Marzo 2017 a diciembre de 2022.

Criterios de inclusión

Se incluyeron expedientes de pacientes:

- Mayores de 18 años de edad de ambos sexos con diagnóstico de MM sometidos a TAMO en el servicio de Hematología Adultos del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, de marzo 2017 a diciembre 2022.
- Pacientes post TAMO con determinación de EMR en médula ósea por citometría de flujo al día +100 posterior al trasplante.
- Pacientes con al menos una determinación de EMR en médula ósea por citometría de flujo en períodos semestrales posterior al TAMO.
- Aceptación del uso de información proveniente del expediente médico mediante aviso de privacidad.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que demuestren:

- Antecedente de una segunda neoplasia hematológica u oncológica.
- Haber sido sometido a más de un TAMO por cualquier causa.

Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes que indiquen:

- Fallecimiento por complicaciones ajenas al trasplante o la enfermedad en los primeros 100 días posteriores al mismo.
- Retiro voluntario del consentimiento para uso de información médica y personal.

Definición del grupo a estudiar:

Para este estudio, se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos de pacientes tratados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" que cumplieron con los criterios de inclusión. Durante la investigación no se realizó intervención puesto que únicamente se colectó información del expediente clínico del paciente.

El tratamiento, estudios diagnósticos previos y posterior al TAMO, incluyendo el análisis por citometría de flujo, forma parte del tratamiento y seguimiento habitual que se lleva a cabo en los pacientes para su enfermedad hematológica, los cuales se realizaron sin intervención por parte de los investigadores en este estudio, quedando a consideración de los médicos tratantes en cada caso.

Tipo de muestreo y cálculo de la muestra

Se calculó la muestra con base al número de TAMO realizados desde 2017 considerado el año en que se incorporó la citometría de flujo en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre (N=50), con margen de error (E) de 10%, un porcentaje de variabilidad de 90% (p=0.9) y nivel de confianza (Z=1.96) al 95%, teniendo como resultado 33 pacientes como muestra del estudio (n). Para estos efectos, se tomó en cuenta la fórmula proporcional para una población finita:

$$n = \frac{Z^2 p(1-p)N}{E^2 N + Z^2 p(1-p)}$$

VARIABLES

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades, hombre o mujer	Cualitativo Dicotómico	Femenino Masculino
Enfermedad Mínima Residual post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Remanente de células tumorales valorado mediante CMF o SSG posterior a un trasplante de médula ósea al día 100 y en seguimiento semestral. Se considera positivo al encontrar al menos una célula tumoral en 10^{-5} eventos analizados en médula ósea.	Cualitativo Dicotómico	Positiva, si > 0.001% Negativa, si < 0.001%
Enfermedad mínima residual negativa sostenida	Ausencia de una clona determinada por citometría de flujo (consorcio EuroFlow) en al menos 10^5 células, en dos determinaciones consecutivas con al menos 1 año de diferencia entre ellas.	Cualitativo Dicotómico	Si No

Grado de Respuesta en MM alcanzado posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Grado de respuesta alcanzado posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con evaluación semestral, determinado por clínica, bioquímica e imagenológica, de acuerdo a los criterios IMWG 2016.	Cualitativo Policotómico	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa estricta • Respuesta Completa • Muy buena Respuesta Parcial • Respuesta Parcial • Enfermedad Estable
Estadificación de Riesgo de la enfermedad al diagnóstico	Estadio de la enfermedad al diagnóstico de acuerdo a factores pronósticos y predictivos, con base en el Sistema de Estadificación Internacional revisado.	Cualitativo, ordinal, Politómico	ISS-R I ISS-R II ISS-R. III
Tiempo al Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la realización del trasplante de médula ósea.	Cuantitativo Discreta	Meses
Riesgo citogenético	Detección de anomalías genéticas por FISH o cariotipo. Para <u>alto riesgo</u> : t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17/17p), ganancia(1q), cariotipo no hiperdiploide, del(13). Para <u>riesgo estándar</u> : t(11;14), t(6;14), todas las demás no enlistadas.	Cualitativa Dicotómica	Alto riesgo - Riesgo estándar
Terapia de consolidación post trasplante de médula ósea	Tratamiento de quimioterapia en pacientes de alto riesgo de recaída posterior al trasplante de médula ósea, con el mismo esquema utilizado previo al procedimiento, cuya finalidad es disminuir una potencial recaída.	Cualitativa Dicotómica	BORTAL CyBORD CCarD KRd VRd
Terapia de mantenimiento post trasplante de médula ósea	Tratamiento farmacológico con la finalidad de prevenir o retrasar una recaída cuando la enfermedad se encuentra en remisión después de un tratamiento inicial.	Cualitativa Politómico	Lenalidomida Talidomida
Sobrevida libre de progresión	Tiempo que transcurre durante o después de un tratamiento hasta la progresión o recaída de la enfermedad, con criterios clásicos, ver tabla 5.	Cuantitativa discreta	Meses
Supervivencia global	Porcentaje de individuos en un grupo de tratamiento que permanecen vivos a un cierto período de tiempo desde el diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Meses
Efectos adversos asociados a terapia de mantenimiento	Pacientes que presentan toxicidad resultante del uso de preparados farmacéuticos en los regímenes de mantenimiento post trasplante de progenitores hematopoyéticos, más frecuentemente a nivel neurológica, dermatológica, cardiovascular, gastrointestinal.	Cuantitativa continua	0 – 100%

Técnicas y procedimientos

Para efectos de este estudio se realizó la revisión de expedientes clínicos de aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo de seguimiento de marzo 2017 a diciembre 2022, revisando los datos derivados del análisis de médula ósea mediante citometría de flujo para determinar la EMR. Se analizó la SLP a un período de 12 meses y SG a 72 meses.

Los datos se extrajeron del expediente clínico de cada paciente. La determinación de EMR fueron con base al protocolo Euroflow. La citometría de flujo para análisis de todas las muestras se realizó en un citómetro de flujo FACSCanto II (BD Biosciences), con panel de 8 colores y una sensibilidad de 10^{-5} , el registro de selección e identificación aPC clonales fue realizada manualmente utilizando el software Infinity (Cytognos) acorde a lo indicado por el método EuroFlow, de los cuales el panel establecido cuenta con inmunotinción con antígenos de superficie contra CD27, CD38, CD56, CD45, CD138, CD19, CD117 y CD81, con tinción superficial-

intracelular contra anticuerpos CD27, CD138, CD38, CD56, CD45, CD19, IgK (cy), IgL (cy), incluyendo anticuerpo anti-CD38ME para disminuir la interferencia en aquellos pacientes que recibieron terapia con Daratumumab. Se consideró un resultado confiable aquellas con viabilidad de muestra superior al 80% y un total de eventos leídos de 6 000 000.

Una vez revisados los expedientes, se generó una base de datos, para su posterior análisis. Durante el estudio no se realizó ejecución o evaluación durante las diferentes etapas que corresponden al TAMO, ya que, el procedimiento por sí mismo forma parte del seguimiento estándar realizado de manera rutinaria por el equipo de Trasplante de progenitores hematopoyéticos del servicio con validación en los lineamientos del manual operativo del servicio para la atención del paciente con MM, avalado por las Guías de la Sociedad Europea para Trasplante de Sangre y Médula (EBMT, por sus siglas en inglés), así como a los estándares internacionales establecidos por la Fundación para la Acreditación de Terapia Celular (FACT).

El proceso de adquisición, procesamiento, evaluación, administración de células hematopoyéticas progenitoras, así como el seguimiento rutinario en los pacientes incluidos en este estudio se describe brevemente:

ETAPAS de TRASPLANTE:

1. Valoración de la enfermedad

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se cuenta con una lista de pacientes en espera de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, actualmente es el único Centro Médico de referencia perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales del Trabajador del Estado que cuenta con la aprobación para llevar a cabo tal intervención por lo que se admiten pacientes de toda la República Mexicana. Para considerar un paciente candidato a inclusión en la lista de trasplante, previamente fue aceptado por el comité interno de trasplantes conformado por Hematólogos expertos en el área, con desempeño clínico, de investigación y académico. Dentro de las valoraciones integrales del paciente se encuentra en consideración ecocardiograma transtorácico, espirometría, búsqueda intencionada y erradicación de focos sépticos a nivel oral, senos paranasales, nutrición, psiquiatría y banco de sangre. Quienes resulten sin contraindicaciones para continuar con el protocolo de trasplante, contando con valoración de la respuesta hematológica previo a su ingreso mediante aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, electroforesis e inmunofijación de proteínas, cadenas ligeras y determinación de enfermedad mínima residual por citometría de flujo según la técnica estandarizada del consorcio EuroFlow aplicada en nuestro centro por personal de laboratorio con entrenamiento en esta área con un citómetro de flujo BD FACS Canto de ocho colores, los estudios de citogenética se obtuvieron mediante Cariotipo y FISH específico para TP53/CEP17, FGFR3:IGH, IGH:MAF.

2. Movilización

Los pacientes ingresaron en la fecha prevista para inicio de la movilización de células progenitoras y firmaron el consentimiento informado en el cual se vierte la información y riesgos respecto al procedimiento. La movilización constó de aplicación de factor estimulante de colonias de granulocitos tipo filgrastim 10µg/kg/día por cinco días y plerixafor 24mg 12 horas previos a la cosecha. Previo a la cosecha de progenitores hematopoyéticos se colocó al paciente un catéter yugular de hemodiálisis de doble lumen 8Fr a cargo de médicos angiólogos quienes previa firma de consentimiento informado realizaron el procedimiento bajo guía fluoroscópica o por ultrasonido en quirófano.

3. Cosecha de células progenitoras hematopoyéticas

La cosecha inició completado los días de movilización y una vez que el paciente alcanzó por lo menos 10x10⁹/L de leucocitos y 20x10⁹/L plaquetas. Se realizó a través del catéter de hemodiálisis de doble lumen a cargo de médicos hematólogos con entrenamiento en procedimientos de banco de sangre mediante un dispositivo de aféresis Trima Accel con separadores celulares de flujo continuo, el producto es conservado en una bolsa de hemocomponente con CPD-A (solución anticoagulante y conservadora con citrato, fosfato, dextrosa y adenina) etiquetada con un identificador alfanumérico, nombre del hemocomponente, fecha y hora de la extracción, identificador del paciente, volumen, anticoagulante empleado, siendo almacenado entre 2 a 8 grados centígrados en el banco de sangre. Posterior al término de cada cosecha, se determinó la cantidad de células CD34+ con una muestra de 1mL del producto de la cosecha determinando esta cantidad por medio de citometría de flujo hasta alcanzar un total mínimo de 2.5 – 4x10⁶/kg de células CD34+.

4. Acondicionamiento y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Posterior a la cosecha, los pacientes iniciaron con el esquema de acondicionamiento con melfalán 200mg/m² intravenoso los días -1 previo al trasplante. El día 0 correspondió a la infusión de las células progenitoras. Al día +7 del trasplante, se inició filgrastim 10 µg/kg/día hasta que la cifra de neutrófilos aumentó a 1000/mL por lo menos en dos determinaciones consecutivas y siendo egresado del hospital si su estado clínico no requirió internamiento y contó con neutrófilos superiores a 1000/mL, plaquetas superiores a 20000/mL y ausencia de evidencia de infección. El cálculo de la quimioterapia de acondicionamiento se realizó por un médico hematólogo a cargo del paciente, la preparación de la quimioterapia se realizó en el centro de mezclas intravenosas y la infusión de esta en la habitación del paciente con un equipo de infusión PiSA a cargo de personal de enfermería, incluyendo especialistas en enfermería oncológica. La infusión de células progenitoras hematopoyéticas se realizó de forma inmediata posterior al retiro del hemocomponente del banco de sangre por un médico hematólogo con entrenamiento en trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, previa identificación del paciente, se utilizó el catéter de hemodiálisis doble lumen para una infusión continua del producto a una velocidad de 15mL/min, antes, durante y posterior a la infusión se realizó monitoreo continuo de signos vitales así como la presencia de un carro con desfibrilador y fármacos para soporte vital avanzado.

5. Consolidación en pacientes elegibles

Los pacientes que por factores pronósticos documentados previo al proceso de trasplante fueron catalogados como adversos, se les otorgó una quimioterapia de consolidación al día +60 con el perfil de quimioterapia utilizados previo al trasplante o a consideración del médico tratante así como la cantidad de ciclos empleados. El cálculo de la quimioterapia de consolidación y mantenimiento se realizó por un médico hematólogo a cargo del paciente, la preparación de la quimioterapia se realizó en el centro de mezclas intravenosas y la infusión de esta en la sala de infusión de quimioterapia con un equipo de infusión PiSA a cargo de personal de enfermería.

6. Terapia de Mantenimiento

Todos los pacientes que mantuvieron respuesta posterior a la consolidación iniciaron terapia de mantenimiento con lenalidomida al finalizar la misma, o al día +100 del trasplante en aquellos pacientes que no fueron candidatos a terapia de consolidación. La duración de la terapia de mantenimiento fue hasta la progresión de la enfermedad o efectos adversos inaceptables.

7. Determinación de EMR post trasplante

Al día +100 del trasplante, se realizó determinación de enfermedad mínima residual por citometría de flujo en médula ósea, previo al inicio de la terapia de mantenimiento y una vez iniciado el mantenimiento el seguimiento constó en determinación semestral, hasta documentar progresión o recaída de la enfermedad según los criterios de IMWG. Se realizó aspirado de médula ósea, electroforesis, inmunofijación de proteínas y cadenas ligeras a la par de la EMR, así como valoración radiológica con PETscan, tomografía axial computarizada o serie ósea metastásica a consideración del médico Hematólogo tratante. El aspirado de médula ósea se realizó previa firma de consentimiento informado por médicos hematólogos bajo anestesia local en una sala de procedimientos con disponibilidad para otorgar soporte vital avanzado ante cualquier evento adverso, el análisis de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo se realizó a cargo de personal de laboratorio con entrenamiento en citometría de flujo según el consorcio EuroFlow estandarizado.

Los procedimientos enlistados del 1 al 6 corresponden al proceso estándar de tratamiento del servicio de Hematología. Para fines de esta investigación, se recolectaron los datos del expediente clínico correspondiente al apartado 7 descrito previamente, siendo el principal interés las determinaciones de EMR posterior al TAMO.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos de los expedientes clínicos se elaboró una base de datos en Microsoft Excel y posteriormente se analizaron con el software de análisis estadístico IBM SPSS Statistics 29.

Al documentarse progresión de la enfermedad, el tiempo en meses de SLP, se censuró a la última valoración en la cual se documentó respuesta de la enfermedad. Las variables nominales se expresaron en porcentaje. Las variables numéricas fueron expresadas con media, mediana, mínimos y máximos. Para el objetivo general se utilizaron tablas de contingencia para determinar el valor pronóstico. Para la frecuencia de características demográficas de los pacientes, efectos adversos asociados al tratamiento, grados de respuesta alcanzados posterior al trasplante y supervivencia global, se utilizó estadística descriptiva. Para la comparativa de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre pacientes con EMR positiva y negativa posterior al trasplante se utilizó la prueba de Cox; en caso de pérdida de seguimiento de los pacientes incluidos fueron censurados como defunciones. Para determinar la relación con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global (progresión/recaída vs no progresión/no recaída; fallecido vs no fallecido) a los doce meses del trasplante, se consideró estas variables predictoras categóricas, con una variable resultado categórica, utilizando la prueba Rho de Spearman.

Para determinar la relación entre la EMR negativa sostenida con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global (progresión/recaída vs no progresión/no recaída; fallecido vs no fallecido) a los doce meses del trasplante, se consideraron estas variables predictoras categóricas, con una variable resultado categórica entre dos grupos, utilizando la prueba Rho de Spearman. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida de los pacientes. En todos los casos se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Acorde con los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación en su capítulo I, título segundo "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos" artículo 13; en el presente estudio se preservó el bienestar y la dignidad, así como la protección de los derechos personales al decidir participar o no en el estudio mediante la firma del consentimiento informado para la recolección de la información necesaria para el logro de los objetivos propuestos, contando en el grupo de investigación con expertos en el área de Hematología. Este proyecto se apega a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en donde se vierten los principios éticos para investigación médica con y en seres humanos. Apegándose a los principios de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Este estudio no contempla grupos de intervención, sin representar ningún riesgo adicional a la salud de los participantes puesto que todos los pacientes fueron sometidos a los mismos procedimientos diagnósticos por igual, sin influir en el protocolo de atención médica ya establecido por evidencia científica actual sin implicar modificaciones o retrasos en el mejor tratamiento disponible. En relación con el Reglamento de la Ley General en Salud en materia de investigación para la salud, este proyecto se clasificó como **sin riesgo** por parte del comité de Ética del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", al no contemplan intervenciones en los pacientes y únicamente se recabó y analizó datos biológicos del expediente clínico.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 46 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales un expediente fue censurado como muerte por pérdida en el seguimiento.

Se encontró que el 61% de los pacientes correspondió a hombres y el 39% fueron mujeres, con una media de edad de 54.9 años, al momento del trasplante de progenitores hematopoyéticos con límite inferior en 34 años y superior en 68 años (desviación estándar ± 8.847), la media entre el diagnóstico y la realización de trasplante correspondió a 30.6 meses, con un mínimo de 12 meses a un máximo de 108 meses (Desviación estándar ± 18.331). Las características de la población previo al trasplante de médula ósea se concentra en la tabla 6.

Tabla 6. Características basales

Variable	n = 46
Mediana de edad, Intervalo (años)	54.9 (34 – 68)
Sexo, n (%)	
Hombres	28 (61)
Mujeres	18 (39)
Componente monoclonal, n (%)	
IgG kappa	25 (55)
IgG lambda	11 (24)
IgA kappa	2 (4)
IgA lambda	1 (2)
Lambda	1 (2)
Kappa	6 (13)
R-ISS al diagnóstico, n (%)	
I	10 (22)
II	14 (30)
III	22 (48)
Carga tumoral al diagnóstico (Durie-Salmon), n (%)	
IA	6 (13)
IB	1 (2)
IIA	12 (26)
IIB	0
IIIA	18 (40)
IIIB	9 (19)
Perfil de citogenética, n (%)	
Cariotipo normal	37 (80)
Cariotipo complejo	3 (7)
TP53	3 (7)
Hipotetraploidía	1 (2)
Hipodiploidía	1 (2)
T(4;14) + TP53	1 (2)
Líneas de tratamiento previo, n (%)	
1	22 (48)
2	17 (37)
3	7 (15)
Tiempo diagnóstico – TAMO, (meses)	30.6 (12 – 108)

Abreviaturas: Durie-Salmon A, creatinina sérica < 2mg/dl; Durie-Salmon B, creatinina sérica > 2mg/dl, R-ISS, Sistema Internacional de Estadificación Revisado (por sus siglas en inglés); TAMO, trasplante de médula ósea.

El perfil monoclonal que se encontró con mayor frecuencia al momento del diagnóstico fue la Inmunoglobulina G asociado a la cadena ligera kappa (55%), la de menor presentación Inmunoglobulina A con involucro de la cadena ligera lambda y MM de cadena ligera lambda en un 2% de los pacientes.

En cuanto al riesgo se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo un estadio III de la enfermedad de acuerdo al score R-ISS al diagnóstico, en un 48% de los pacientes y la minoría de los casos se encontró en estadio I

(22%), al diagnóstico el 40% de los pacientes tuvieron una carga tumoral por Durie Salmon clasificado como IIIA, sin alteraciones en la creatinina sérica y únicamente el 13% debutó con baja carga tumoral sin lesión renal (IA); no se encontró pacientes clasificados como IIB en nuestra población.

En la mayoría de los pacientes (80%) se identificó un cariotipo normal al diagnóstico, de las alteraciones citogenéticas consideradas de alto riesgo se encontró un cariotipo complejo en el 7% de los pacientes al igual que mutación TP53, alcanzando el 20% de la población.

En relación al número de líneas de tratamiento previo al trasplante de médula ósea, el 48% de los pacientes se trasplantó posterior a una primera línea y hasta el 15% de los pacientes fue trasplantando posterior a una tercera línea de tratamiento. De las quimioterapias de primera línea de tratamiento la más frecuente fue Bortezomib-talidomida-dexametasona en un 37% de los pacientes. En las tablas subsecuentes se muestran los esquemas utilizados por línea de tratamiento.

Tabla 7. Esquemas de tratamiento en primera línea

Tratamiento	Frecuencia (n = 46)	Porcentaje (%)
VTd	17	37
CyBORD	14	30.4
VRd	3	6.5
KRd	2	4.3
BORDOX	3	6.5
Talidomida-dexametasona	5	10.9
Melfalán-prednisona	2	4.3

BORDOX, bortezomib-doxorrubicina-dexametasona; CyBORD, ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; KRd, carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; VRd, bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VTd, bortezomib-talidomida-dexametasona.

Tabla 8. Esquemas de tratamiento en segunda línea

Tratamiento	Frecuencia (n = 17)	Porcentaje (%)
VTd	3	17.6
CyBORD	4	23.5
VRd	1	5.8
KRd	7	41
BORDOX	1	5.8
POMCYDEX	1	5.8

BORDOX, bortezomib-doxorrubicina-dexametasona; CyBORD, ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; KRd, carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; POMCYDEX, pomalidomida-ciclofosfamida-dexametasona; VRd, bortezomib-lenalidomida-dexametasona; VTd, bortezomib-talidomida-dexametasona.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento en tercera línea

Tratamiento	Frecuencia (N = 7)	Porcentaje (%)
VTd	1	14.2
CyBORD	1	14.2
KRd	4	57.1
DaraKRd	1	14.2

CyBORD, ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona; DaraKRd, daratumumab-carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; KRd, carfilzomib-lenalidomida-dexametasona; VTd, bortezomib-talidomida-dexametasona

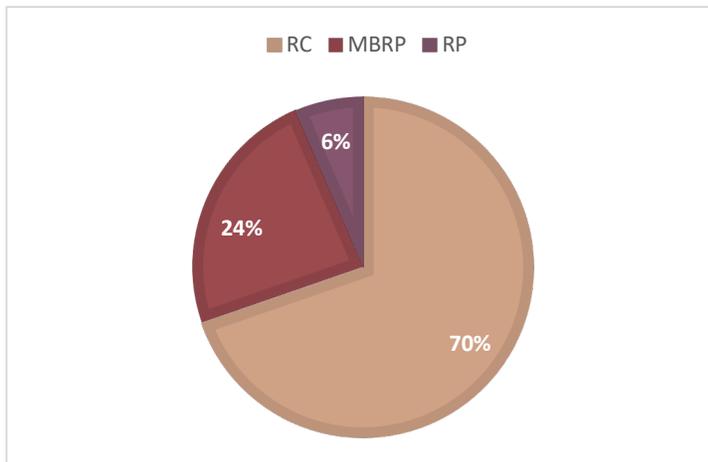
Tabla 10. Mejor respuesta alcanzada por línea de tratamiento pre TAMO

Línea de tratamiento (n)	Respuesta completa (%)	MBRP (%)	RP (%)	RE (%)	Progresión (%)
Primera (46)	63	23.9	4.3	2.2	6.5
Segunda (17)	60.9	30.4	4.3		4.3
Tercera (7)	66.7	33.3			

Abreviaturas: MBRP, Muy buena respuesta parcial; RE respuesta estable; RP respuesta parcial.

En primera línea de tratamiento, los pacientes alcanzaron respuesta completa con los diferentes esquemas empleados en un 63% de los casos, de los cuales, 22 pacientes fueron sometidos a TAMO en primera línea de tratamiento, 17 pacientes fueron transplantados posterior a una segunda línea de tratamiento; solo 7 pacientes fueron transplantados posterior a una tercera línea de tratamiento, el esquema de tratamiento de tercera línea utilizado con mayor frecuencia fue KRd; sólo un paciente recibió terapia con anticuerpo monoclonal anti-CD38 y fue administrado como parte de una tercera línea de tratamiento (DaKRd) previo al TAMO, el cual alcanzó respuesta completa.

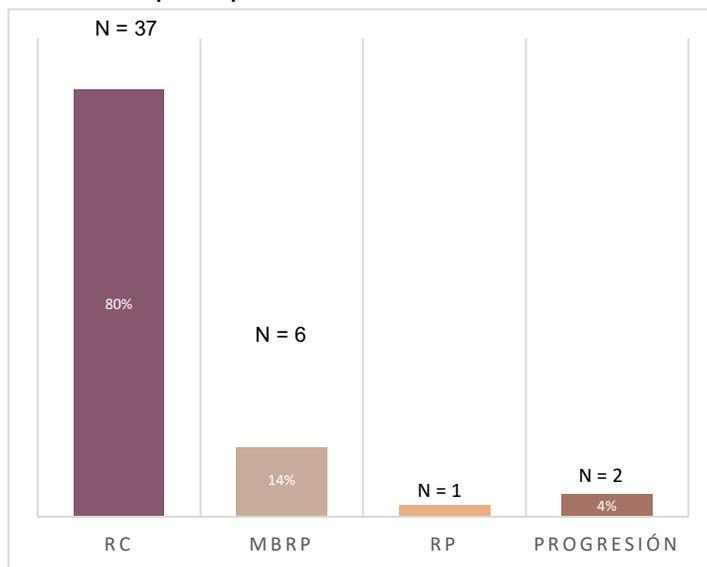
Gráfico 1. Respuesta de la enfermedad previo TAMO



En cuanto a los grados de respuesta reportados previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos, el menor grado con el cual se realizó el procedimiento fue respuesta parcial (n=3); el 70% de los pacientes ingresó al protocolo en respuesta completa, el resto (n = 11) en muy buena respuesta parcial.

Abreviaturas: MBRP, Muy buena respuesta parcial; RC, Respuesta completa; RP respuesta parcial.

Gráfico 2. Respuesta post TAMO al día + 100



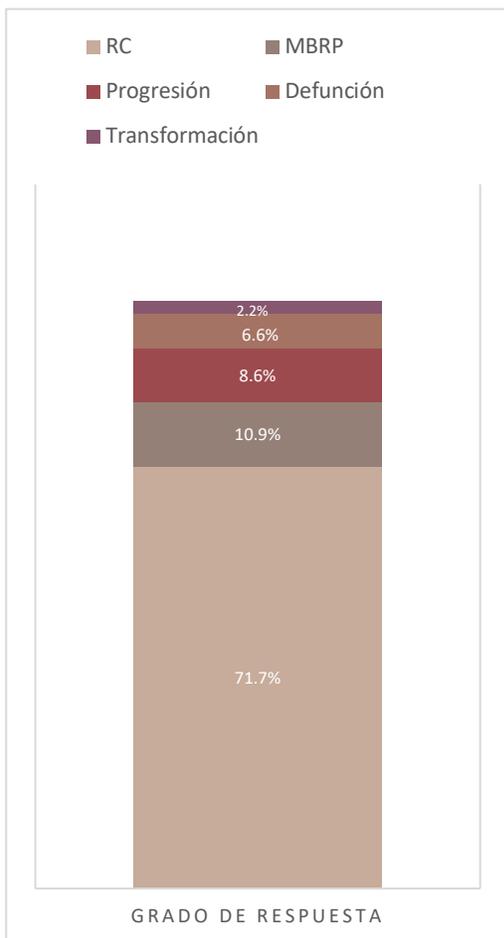
La respuesta valorada a los primeros 100 días post TAMO el 80% (n= 37) de los pacientes alcanzó respuesta completa, el 14% muy buena respuesta parcial, se reportó progresión de la enfermedad en 2 pacientes en este lapso de tiempo.

Un total de 9 pacientes profundizaron respuesta de MBRP a RC posterior al TAMO y 2 de RP a RC.

A la revisión de los factores de riesgo específico en los pacientes con progresión de la enfermedad al día +100 concuerdan con citogenética adversa con mutación del TP53 acompañado de hipodiploidía y carga tumoral elevada al diagnóstico con Durie Salmon IIIA, así como EMR positiva previo al TMO.

MBRP, Muy buena respuesta parcial; RC, Respuesta completa; RP respuesta parcial.

Gráfico 3. Respuesta a los 12 meses post TAMO



De los 46 pacientes incluidos en el estudio, uno perdió el seguimiento correspondiente al 2% de la población analizada. Fue censurado como defunción.

Al seguimiento de 12 meses, el 71.7% se encontró en respuesta completa de la enfermedad, 9% tuvo progresión de la enfermedad, 6% se reportó como defunción, de esos casos 1 paciente perdió seguimiento a los 6 meses por lo que fue censurado como defunción, el resto de defunciones (n = 2) se catalogaron secundario a enfermedad, con duración de la respuesta de 5 meses. Un paciente tuvo transformación neoplásica hacia una Leucemia linfoblástica aguda, con una duración de la respuesta post TAMO de 10 meses, con respuesta completa y EMR negativa a los 6 meses.

En relación con estatus de la EMR previo a trasplante, se encontró detectable en 16 pacientes. Existiendo una reducción del 50% en los pacientes con EMR positiva posterior a TAMO.

Posterior al TAMO la EMR fue negativa en 82.6% de los pacientes (n = 38).

En el 100% de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad post TAMO, se detectó una EMR positiva a los 6 meses al igual que los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad a los 12 meses.

Los pacientes con MBRP que a los 6 meses se reportaron con muy buena respuesta parcial el 50% se mantuvo con una EMR negativa sostenida a los 12 meses, sin progresión (Tabla 11).

MBRP, Muy buena respuesta parcial; RC, Respuesta completa; RP respuesta parcial

Los pacientes que mantuvieron una enfermedad residual negativa sostenida a 12 meses (n= 35), se mostró una sobrevida libre de progresión del 83.3% (Gráfico 4).

Tabla 11. Estatus Enfermedad Mínima Residual

Subgrupo	No detectable n (%)	Detectable n (%)	Unidades	p
EMR pre TAMO	30 (65.2)	16 (34.8)	(0 - 10.1)	0.36
EMR post TAMO +100	38 (82.6)	8 (17.4)	(0 - 100)	0.23
EMR post TAMO 6 meses				
Respuesta completa	36 (78.2)	2 (4.3)	(0 - 0.0002)	0.01
MBRP	5 (10.8)	1 (2.2)	(0 - 0.0009)	0.01
Respuesta parcial	0	1 (2.2)	(0 - 0.044)	0.01
Progresión	0	1 (2.2)	(0 - 100)	0.01
EMR post TAMO 12 meses				
Respuesta completa	32 (69.5)	1 (2.2)	(0 - 0.2377)	< 0.01
MBRP	3 (6.5)	2 (4.4)	(0 - 0.13)	< 0.01
Progresión	0	4 (8.6)	(0 - 0.044)	< 0.01
Defunción n = 3				
Transformación: 1				

EMR, Enfermedad mínima residual; MBRP, Muy buena respuesta parcial

Gráfico 4. Sobrevida Libre de Progresión a 12 meses de TAMO

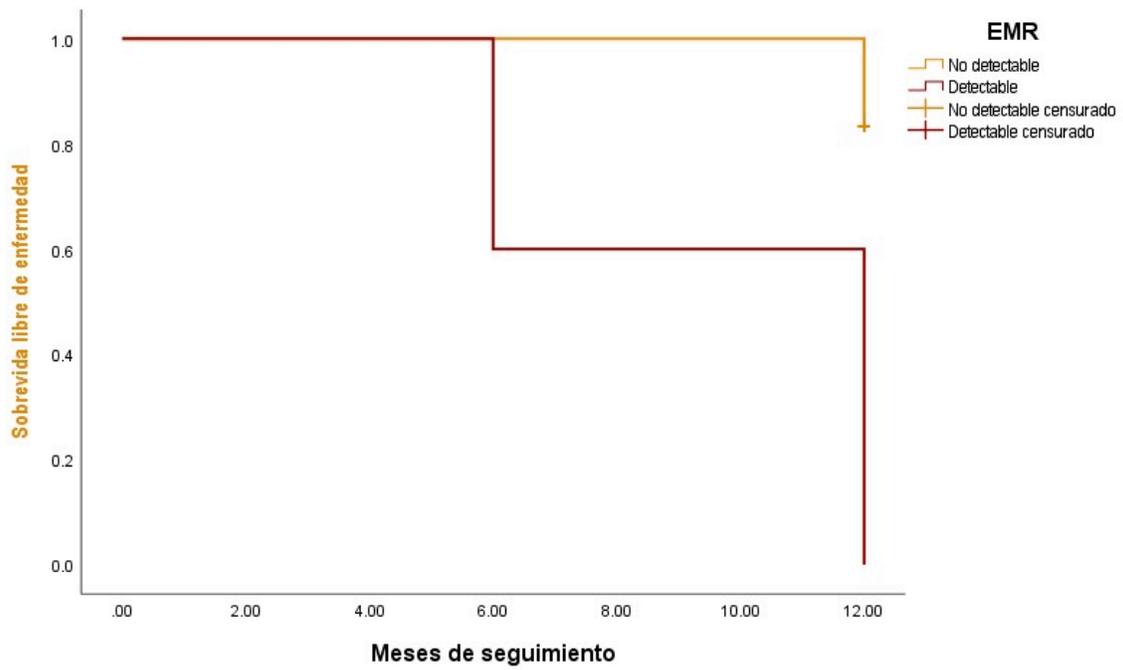
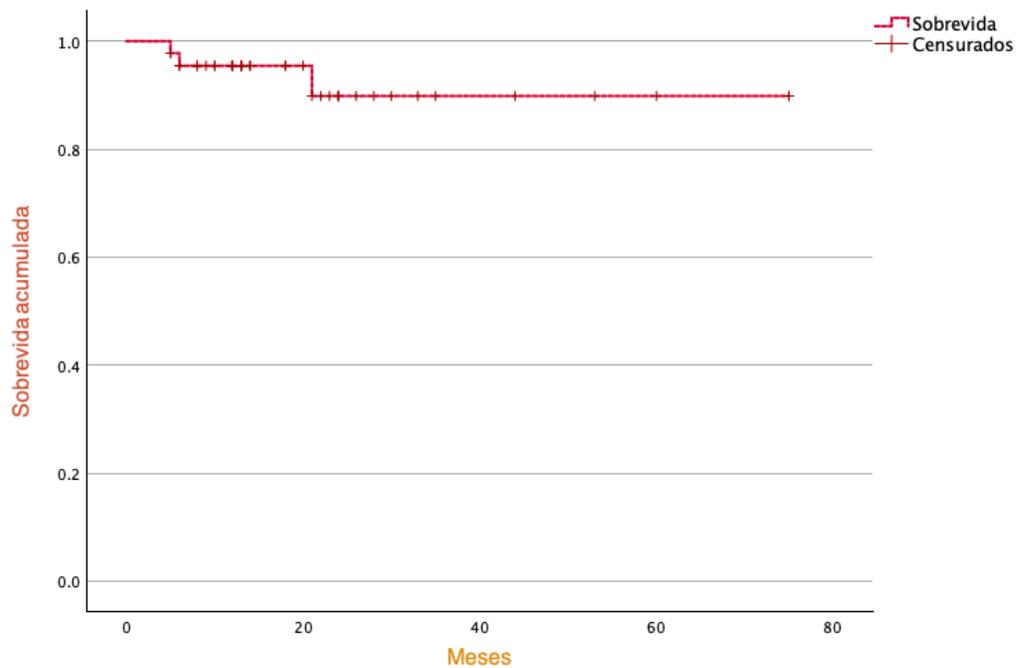
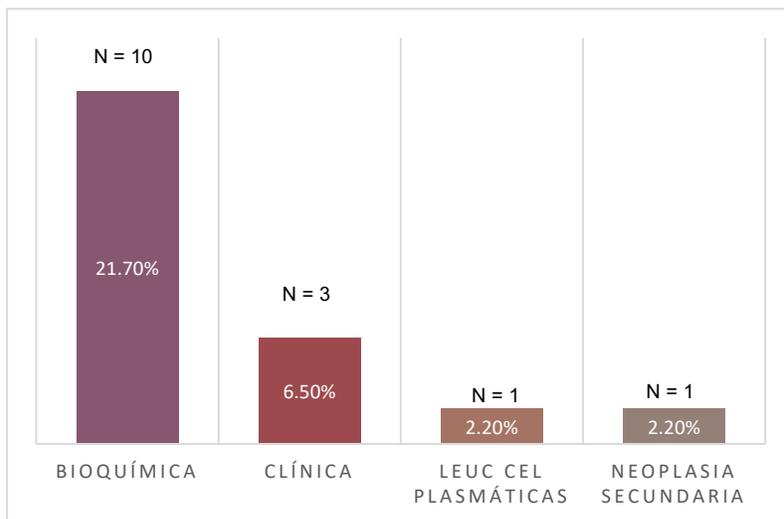


Gráfico 5. Sobrevida Global



En cuanto a la SG post trasplante de progenitores hematopoyéticos independiente del grado de respuesta y estatus de la EMR, se calculó una media de 68.8 meses con un IC 95% (61.7 – 75.8).

Gráfico 6. Descripción del tipo de Progresión de la Enfermedad



A un seguimiento mayor de 12 meses en algunos pacientes (hasta 72 meses) de acuerdo al registro de los pacientes más antiguos, se determinó la duración de la respuesta post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos con una media de 20.4 meses (rango 5 – 70 meses).

Con una progresión del 32.6% (n = 15), siendo el tipo de progresión mayormente identificado la bioquímica.

Toxicidad asociada a la terapia de mantenimiento

Se reportó algún grado de toxicidad asociada a la terapia de mantenimiento en el 73.9% de los pacientes, la terapia recibida en el 89% de los pacientes fue lenalidomida 10 mg vía oral cada 24 hrs, los efectos adversos a nivel de sistema nervioso periférico fueron los más frecuentes presentándose en el 50% (N = 23) en grado I-II, las alteraciones dermatológicas fueron reportadas en el 2.2% siendo de tipo eccema generalizado, en un paciente se reportaron infecciones a nivel pulmonar de repetición sin identificación de patógenos asociados, en cuando a la toxicidad hematológica, la citopenia reportada fue neutropenia en un rango de 1000 – 500 / mm³, se reportó el desarrollo de una segunda neoplasia maligna en uno de los pacientes incluidos en este estudio, siendo de carácter hematológico de tipo Leucemia linfoblástica aguda, esto ocurriendo a los 10 meses post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 12. Toxicidades asociadas a la terapia de mantenimiento.

VARIABLES	Frecuencia (N = 46)	Porcentaje (%)
Toxicidad		
Sí	34	73.9
No	12	23.9
Terapia de mantenimiento		
Lenalidomida 10 mg	41	89.1
Lenalidomida 25 mg	1	2.2
Talidomida 100 mg	1	2.2
Bortezomib	1	2.2
Pomalidomida	1	2.2
Grado y Toxicidad asociada (N = 34)		
Neuropatía periférica grado I-II	23	50
Neuropatía periférica grado III-IV	6	13
Neuropatía visceral grado I	1	2.2
Dermatológicas	1	2.2
Infecciones de repetición	1	2.2
Hematológicas	1	2.2
Neoplasias secundarias	1	2.2

DISCUSIÓN

De acuerdo a este estudio las características demográficas de la enfermedad son equiparables a las reportadas en la literatura internacional, encontrando una relación 2:1 en la prevalencia de hombres:mujeres; en cuanto a la edad de presentación se encontró diferencia en nuestra población, con una media de 54.9 años a diferencia de los 69 años que se reportan como media de edad a nivel internacional^{1,2}. El componente monoclonal encontrando con mayor frecuencia en nuestra población es igual en frecuencia al reportando en la literatura, con involucro de la cadena pesada y ligera de tipo IgG kappa, identificando un 54.3% similar al 50% reporta la literatura internacional³.

De acuerdo a la clasificación genética de riesgo propuesta por la Clínica Mayo, el 75% de los pacientes cuentan con una citogenética de riesgo estándar y un 25% corresponden a alto riesgo al momento del diagnóstico ⁴², en este estudio se demostraron porcentajes similar, encontrando que el 80% de nuestra población compartían un riesgo estándar y el 20% un riesgo alto, por métodos convencionales de diagnóstico como es cariotipo y estudios de hibridación fluorescente in situ.

Al igual que en el resto del mundo, en este estudio se demostró que la primera línea de tratamiento de elección fue una triple combinación, la preferida por los diversos centros de la República Mexicana fue VTd, con lo cual en primera línea de tratamiento se alcanzó en 88.2% algún grado de respuesta de la enfermedad, concordante con lo reportado en el estudio IFM2013-04⁵¹. Las líneas de tratamiento subsecuentes en aquellos pacientes que los recibieron fueron seleccionadas y supervisadas por los médicos tratantes en las distintas unidades de referencia.

Existe una diferencia clara entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos reportada en Devarakonda S y cols, a los que se encontraron en este estudio, con una media de 30.6 meses vs 6 meses a nivel internacional¹⁷, esto derivado de múltiples factores involucrados entre los que destacan la capacidad de nuestro centro de trasplante de progenitores hematopoyéticos, actualmente, el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" es la única unidad médica a nivel nacional, correspondiente a los derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), para realizar esta estrategia terapéutica, por lo que se ve sobrepasada la capacidad del centro sobre las necesidad de la institución, traducándose en una lista de espera con retraso importante desde la inclusión del paciente a la lista de candidatos a TAMO hasta su realización; durante la pandemia por COVID-19, al encontrarse en contingencia y fungir como centro de atención médica híbrido, se detuvo por completo la realización de trasplantes de todo tipo en el centro, lo que impactó directamente en el tiempo de espera para los pacientes, un tiempo de espera tan prologando se encuentra en relación a la cantidad de esquemas terapéuticos que un paciente recibe previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que, por el curso natural de la enfermedad, eventualmente los pacientes tiene progresión de algún tipo (bioquímica/clínica), haciéndolos candidatos a líneas posteriores de tratamiento y mayor exposición ante agentes que propician alteraciones en el nicho y reserva medular.

Actualmente la indicación en nuestro centro, con relación a MM y trasplante progenitor de progenitores hematopoyéticos, es paciente con diagnóstico establecido, sin contraindicaciones para el procedimiento, es considerado una piedra angular para aumentar la sobrevida libre de progresión de la enfermedad. De manera rutinaria en nuestro centro el seguimiento de los pacientes se basa en mediciones séricas de electroforesis e inmunofijación de proteínas, cadenas ligeras, B2 microglobulina, aspirado/biopsia de médula ósea y estudios de imagen, así como estudios rutinarios bioquímicos como biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos. Desde su introducción en este centro (2017) se ha implementado el seguimiento de los pacientes con MM con la enfermedad residual medible mediante citometría de flujo de 8 colores, en este estudio obtuvimos un porcentaje de EMR negativa post trasplante de progenitores hematopoyéticos (82%) similar a los reportados en Parrondo.et al²⁵ (79%), siendo superior al estatus negativo de la EMR (65.2%) que se había alcanzado sólo con los esquemas de quimioterapia previo al trasplante en un 17.4%. Nos enfocamos en las diferencias encontradas específicamente con relación a la enfermedad mínima residual ya que, actualmente se está integrando cada vez como seguimiento sobre todo en estos pacientes post TAMO o con terapias novedosas (anticuerpos monoclonales) como primera línea ya que se considera un parámetro predictor más sensible en cuanto a la duración y profundidad de la respuesta alcanzada.

En la muestra analizada de todos los pacientes que se encontraron en respuesta completa a los 12 meses, el 96% (n = 32) se mantuvo con enfermedad residual negativa sostenida, de los pacientes catalogados como progresión en el 50% de los casos mostraron una enfermedad residual positiva desde los 6 meses post TAMO.

En cuanto a la sobrevida global en los pacientes post trasplante de progenitores hematopoyéticos, independiente al grado de respuesta obtenido, la cual se calculó con base en el seguimiento de los pacientes

más antiguos de los cuales se tiene registro, encontramos una media de 68.8 meses, en algunas series reportan hasta 80.6 meses^{29,30}, es probable estos datos se encuentren asociados al retraso en el tiempo de diagnóstico-trasplante en nuestra población al compararlo con otros países, sin embargo faltan datos y un seguimiento más prolongado para determinarlo.

La totalidad de los pacientes en este seguimiento cursó con terapia de mantenimiento, con un perfil de seguridad aceptable al igual que en Attal et al.²⁶ y los metaanálisis subsecuentes, la terapia de mantenimiento se relacionó a efectos adversos hasta en el 73.9% de los pacientes, el fármaco que mayor se prescribió fue lenalidomida a dosis de 10 mg, en un 89.1%, el efecto adverso con mayor frecuencia fue de grado leve-moderado a nivel de sistema nervioso periférico a diferencia del citado previamente donde los efectos adversos con mayor frecuencia fueron a nivel gastrointestinal e infeccioso. Es posible estos datos se encuentren limitados en nuestra revisión ya que, una gran proporción de los pacientes cuentan con seguimiento concomitante en su unidad de referencia y eventos relacionados a toxicidades mayores o en relación a hospitalizaciones no se encuentren registrados. Una de las toxicidades que se asoció fue una neoplasia secundaria de tipo Leucemia linfoblástica aguda, ya se ha demostrado la relación entre el uso prolongado de lenalidomida y neoplasias secundarias, la mayoría en relación a SMD/LMA, existiendo reportes de casos asociando lenalidomida con LLA secundaria, en el paciente donde se presentó este efecto adverso en específico, cuenta con un historial de exposición a lenalidomida prolongado previo a trasplante, concomitante a las dosis altas de alquilante (melfalán) utilizadas durante la terapia de acondicionamiento en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y la terapia de mantenimiento con lenalidomida posterior al mismo, el diagnóstico de la segunda neoplasia hematológica se realizó en nuestro centro durante las valoraciones post TAMO.

Una de las debilidades de este estudio, se relaciona con la sensibilidad del equipo utilizado para la medición de la enfermedad residual en nuestro centro, cuenta con una sensibilidad de 10^{-5} , cuando en la literatura internacional y en los seguimientos más estandarizados de las mediciones seriadas, ya se cuenta con sensibilidad de 10^{-6} por NGS, por lo que nuestras mediciones seriadas pudieran encontrarse infraestimadas. Por lo anterior considero importante un seguimiento a largo plazo de estos pacientes y poder abarcar un panorama más amplio al sostener una respuesta determinada.

Otra limitante es la cantidad reducida de pacientes que se engloban en esta revisión, así como la pérdida de seguimiento de un paciente, algunos pacientes por la lejanía de su lugar de origen prefieren continuar con la vigilancia y seguimiento en sus centros de referencia. Al ser un estudio retrospectivo no es posible realizar intervenciones adicionales durante el seguimiento o contrarreferencia de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- En el presente estudio encontramos asociación de EMR sostenida y la SLP en los pacientes con MM post trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a un seguimiento de 12 meses.
- Se encontró una sobrevida libre de progresión en el 83.3% de la población con EMR sostenida a los 12 meses.
- La primera línea de tratamiento utilizada con mayor frecuencia fue VTd, alcanzando respuesta completa en un 63%.
- Los grados de respuesta alcanzado en los pacientes con MM post TAMO al día + 100, fue RC en el 80%.
- La media en SG independiente del grado de respuesta y estatus de la EMR fue de 68.8 meses.

- En nuestro estudio se demostró una media de edad de presentación al diagnóstico menor a la reportada a nivel internaciones (54.9 vs 69 años).

- Existe una diferencia importante entre el período de diagnóstico-trasplante entre los pacientes con MM del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, lo cual se encuentra en relación a la sobrevida global de los pacientes.
- La terapia de mantenimiento con mayor frecuencia fue lenalidomida, reportando neuropatía periférica grado 1-2 en el 50% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Peña-Celaya JA, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuellar I, Añorve-Hernández E, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortiz L, Báez-Islas PE, Banda-García LI, Bates-Martín RA, Campa-Monroy DI, Cardiel-Silva M, Castillo-Salas AJ, Cota-Rangel X, Díaz-Vargas G, Espitia-Ríos ME, Estrada-Domínguez P, Fermín-Camínero D, García-Camacho A, García-Castillo C, Garzón-Velásquez KB, Gil-Rondero C, Guerra-Alarcón LV, Hernández-Colín AK, Hernández-Ruiz E, Hernández-Alcántara AE, Hernández-Cervantes SA, Herrera-Olivares W, Ignacio-Ibarra G, Inclán-Alarcón SI, Leyto-Cruz F, Macías-Flores JP, Vega AM, Martínez-Ramírez MA, Martínez-Coronel J, Medina-Coral JE, Meza-Dávalos L, Montoya-Jiménez L, Morales-Hernández A, Morales-López E, Morales-Adrián JJ, Azcué MM, Mújica-Martínez A, Murillo-Cruz JL, Nájera-Martínez J, Narváez-Sarmiento IM, Nava-Villegas L, Nava-Alpide MA, Orellana Garibay JJ, Palafox-Zaldívar MT, Palma-Moreno OG, Paredes-Lozano EP, Pedraza-Colín ML, Pérez-Zúñiga JM, Pérez-Lizardi AB, Rojas-Castillejos F, Romero-Martínez E, Romero-Rodelo H, Ruiz-Contreras J, Saavedra-González A, Saucedo-Montes E, Silva-Michel LG, Silva-Vera K, Teomitz-Sánchez Ó, Tepepa-Flores F, Ventura-Enríquez Y, Villela-Peña A, Vilchis-González SP, Zapata-Canto N, Zárate-Rodríguez PA, Alvarado-Ibarra M. Mexican Consensus of Multiple Myeloma. *Gac Med Mex*. 2020;156(Suppl 1):S1-S45. English. doi: 10.24875/GMM.M20000393. PMID: 33103663.
2. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2197-208. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60493-1. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25540889.
3. Cancer Today. Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=484&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&preval.
4. Devarakonda S, Cottini F, Bumma N, Khan A, Sharma N, Chaudhry M, Benson D, Rosko A, Efebera Y. Multiple Myeloma: Clinical Updates from the American Society of Clinical Oncology Annual Scientific Symposium 2020. *J Clin Med*. 2020 Nov 11;9(11):3626. doi: 10.3390/jcm9113626. PMID: 33187184; PMCID: PMC7697517.
5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, Kröger N, Einsele H, Vesole DH, Dimopoulos M, San Miguel J, Avet-Loiseau H, Hajek R, Chen WM, Anderson KC, Ludwig H, Sonneveld P, Pavlovsky S, Palumbo A, Richardson PG, Barlogie B, Greipp P, Vescio R, Tressonn I, Westin J, Boccadoro M; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010 Jun;24(6):1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20410922; PMCID: PMC7020664.
6. Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:249-74. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130249. PMID: 21261519.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol*. 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586. PMID: 31187526; PMCID: PMC6570407.
8. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jul 20;3:17046. doi: 10.1038/nrdp.2017.46. PMID: 28726797.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26. PMID: 25439696.
10. Kawano Y, Moschetta M, Manier S, Glavey S, Görgün GT, Roccaro AM, Anderson KC, Ghobrial IM. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev*. 2015 Jan;263(1):160-72. doi: 10.1111/imr.12233. PMID: 25510276.
11. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009. PMID: 27249749.
12. Hari PN, Zhang MJ, Roy V, Pérez WS, Bashey A, To LB, Elfenbein G, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Kyle RA, Lazarus HM, McCarthy PL, Milone GA, Pavlovsky S, Reece DE, Schiller G, Vela-Ojeda J, Weisdorf D, Vesole D. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009 Aug;23(8):1528-34. doi: 10.1038/leu.2009.61. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19322205; PMCID: PMC2726276.
13. Landgren O, Lu SX, Hultcrantz M. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver for Modern Tailored Treatment. *Semin Hematol*. 2018 Jan;55(1):44-50. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.03.001. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29759154.
14. Landgren O, Lu SX, Hultcrantz M. MRD Testing in Multiple Myeloma: The Main Future Driver for Modern Tailored Treatment. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):11-26. doi: 10.1111/bjh.15075. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265356.
15. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cerdán L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Lopez-Anglada L, Maldonado R, de la Cruz J, Gutiérrez NC, Calasanz MJ, Martín-Ramos ML, García-Sanz R, Martínez-López J, Oriol A, Blanchard MJ, Ríos R, Martín J, Martínez-Martínez R, Sureda A, Hernández MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleta JM, Palomera L, Bargay J, Van Dongen JJM, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF, Lahuerta JJ; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):784-792. doi: 10.1200/JCO.19.01231. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770060.
16. Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? *Cancer*. 2019 Aug 1;125(15):2534-2543. doi: 10.1002/cncr.32060. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30985927.

17. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 18;13(4):863. doi: 10.3390/cancers13040863. PMID: 33670709; PMCID: PMC7922596.
18. Larsen JT, Kumar S. Evolving Paradigms in the Management of Multiple Myeloma: Novel Agents and Targeted Therapies. *Rare Cancers Ther*. 2015;3(1):47-68. doi: 10.1007/s40487-015-0009-4. Epub 2015 Aug 28. PMID: 27182478; PMCID: PMC4837942.
19. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, Thakuri M, Reu F, Reynolds CM, Sexton R, Orlowski RZ, Barlogie B, Dispenzieri A. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017406; PMCID: PMC5546834.
20. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH, Mikhael JR, Leis JF, Bergsagel PL, Fonseca R, Stewart AK. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1337-41. doi: 10.1038/leu.2009.26. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19225538; PMCID: PMC2711213.
21. Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E, Van de Donk NWCJ, Anderson KC, Badros A, Caers J, Cavo M, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Einsele H, Engelhardt M, Fernández de Larrea C, Gahrton G, Gay F, Hájek R, Hungria V, Jurczyszyn A, Kröger N, Kyle RA, Leal da Costa F, Leleu X, Lentzsch S, Mateos MV, Merlini G, Mohty M, Moreau P, Rasche L, Reece D, Sezer O, Sonneveld P, Usmani SZ, Vanderkerken K, Vesole DH, Waage A, Zweegman S, Richardson PG, Bladé J. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *Br J Haematol*. 2021 Aug;194(3):496-507. doi: 10.1111/bjh.17338. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724461.
22. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288.
23. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, Silbermann R, Costa LJ, Anderson LD Jr, Nathwani N, Shah N, Efebera YA, Holstein SA, Costello C, Jakubowiak A, Wildes TM, Orlowski RZ, Shain KH, Cowan AJ, Murphy S, Lutska Y, Pei H, Ukropec J, Vermeulen J, de Boer C, Hoehn D, Lin TS, Richardson PG. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020 Aug 20;136(8):936-945. doi: 10.1182/blood.2020005288. PMID: 32325490; PMCID: PMC7441167.
24. Durie BGM, Kumar SK, Usmani SZ, Nonyane BAS, Ammann EM, Lam A, Kobos R, Maiese EM, Facon T. Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone vs standard-of-care regimens: Efficacy in transplant-ineligible untreated myeloma. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1486-1494. doi: 10.1002/ajh.25963. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32804408; PMCID: PMC7754114.
25. Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, Chanan-Khan AA, Roy V. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract*. 2020 Feb;16(2):56-66. doi: 10.1200/JOP.19.00335. PMID: 32045556.
26. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M, Payen C, Mathiot C, Femand JP, Meuleman N, Rollet S, Maglio ME, Zeytoonjian AA, Weller EA, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG, Facon T, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P; IFM 2009 Study. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750. PMID: 28379796; PMCID: PMC6201242.
27. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, Hockaday A, Jones JR, Kishore B, Garg M, Williams CD, Karunanithi K, Lindsay J, Jenner MW, Cook G, Russell NH, Kaiser MF, Drayson MT, Owen RG, Gregory WM, Morgan GJ; UK NCRI Haemato-oncology Clinical Studies Group. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30559051; PMCID: PMC6318225.
28. Goldman-Mazur S, Kumar SK. Current approaches to management of high-risk multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2021 Jul 1;96(7):854-871. doi: 10.1002/ajh.26161. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33725367.
29. Karam D, Kumar S. Post-Transplant Maintenance Treatment Options in Multiple Myeloma. *Oncol Ther*. 2021 Jun;9(1):69-88. doi: 10.1007/s40487-021-00143-7. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33615426; PMCID: PMC8140028.
30. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):895-905. doi: 10.1056/NEJMoa1402888. PMID: 25184862.
31. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Garderet L, Decaux O, Leyvraz S, Vekemans MC, Voillat L, Michallet M, Pegourie B, Dumontet C, Roussel M, Leleu X, Mathiot C, Payen C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91. doi: 10.1056/NEJMoa1114138. PMID: 22571202.

32. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, Brinthen S, Musto P, Anderson KC, Caillet D, Gay F, Moreau P, Marit G, Jung SH, Yu Z, Winograd B, Knight RD, Palumbo A, Attal M. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28742454; PMCID: PMC5652871.
33. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orlowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
34. Goldman-Mazur S, Visram A, Kapoor P, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi F, Hayman SR, Dingli D, Kourelis TV, Gonsalves WL, Warsame R, Muchtar E, Leung N, Binder M, Fonder A, Hobbs M, Hwa YL, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar SK. Outcomes following biochemical or clinical progression in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2022 Apr 12;bloodadvances.2022007082. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007082. Epub ahead of print. PMID: 35413102.
35. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020 Jul 7;9(7):2142. doi: 10.3390/jcm9072142. Erratum in: *J Clin Med*. 2020 Aug 13;9(8): PMID: 32645952; PMCID: PMC7408660.
36. Mina R, Bonello F, Oliva S. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Ready for Prime Time? *Cancer J*. 2021 May-Jun 01;27(3):247-255. doi: 10.1097/PPO.0000000000000519. PMID: 34549914.
37. Bai Y, Orfao A, Chim CS. Molecular detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018 Apr;181(1):11-26. doi: 10.1111/bjh.15075. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265356.
38. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cerdón L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Lopez-Anglada L, Maldonado R, de la Cruz J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Martin-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martin J, Martinez-Martinez R, Sureda A, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleta JM, Palomera L, Bargay J, Van Dongen JJM, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF, Lahuerta JJ; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):784-792. doi: 10.1200/JCO.19.01231. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770060.
39. Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, Burgos L, Cerdón L, Vidriales MB, Flores-Montero J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Ramos MM, Lara-Astiaso D, Vilas-Zornoza A, Alignani D, Rodriguez I, Sarvide S, Alameda D, Garcés JJ, Rodriguez S, Fresquet V, Celay J, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Rios R, Martin-Sanchez J, Martinez-Martinez R, Sarra J, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleta JM, Palomera L, Bargay J, Martinez-Climent JA, Orfao A, Rosiñol L, Mateos MV, Lahuerta JJ, Blade J, San Miguel J, Paiva B. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):49-60. doi: 10.1182/blood.2020006731. PMID: 32693406.
40. Costa LJ, Derman BA, Bal S, Sidana S, Chhabra S, Silbermann R, Ye JC, Cook G, Cornell RF, Holstein SA, Shi Q, Omel J, Callander NS, Chng WJ, Hungria V, Maiolino A, Stadtmauer E, Giral S, Pasquini M, Jakubowiak AJ, Morgan GJ, Krishnan A, Jackson GH, Mohty M, Mateos MV, Dimopoulos MA, Facon T, Spencer A, Miguel JS, Hari P, Usmani SZ, Manier S, McCarthy P, Kumar S, Gay F, Paiva B. International harmonization in performing and reporting minimal residual disease assessment in multiple myeloma trials. *Leukemia*. 2021 Jan;35(1):18-30. doi: 10.1038/s41375-020-01012-4. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32778736.
41. Diamond B, Korde N, Lesokhin AM, Smith EL, Shah U, Mailankody S, Hultcrantz M, Hassoun H, Lu SX, Tan C, Rustad EH, Maura F, Maclachlan K, Peterson T, Derkach A, Devlin S, Landau HJ, Scordo M, Chung DJ, Shah GL, Lahoud O, Thoren K, Murata K, Ramanathan L, Arcila ME, Ho C, Roshal M, Dogan A, Giral SA, Landgren O. Dynamics of minimal residual disease in patients with multiple myeloma on continuous lenalidomide maintenance: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e422-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00130-7. PMID: 34048681.
42. Goicoechea I, Puig N, Cedena MT, Burgos L, Cerdón L, Vidriales MB, Flores-Montero J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Ramos MM, Lara-Astiaso D, Vilas-Zornoza A, Alignani D, Rodriguez I, Sarvide S, Alameda D, Garcés JJ, Rodriguez S, Fresquet V, Celay J, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Rios R, Martin-Sanchez J, Martinez-Martinez R, Sarra J, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleta JM, Palomera L, Bargay J, Martinez-Climent JA, Orfao A, Rosiñol L, Mateos MV, Lahuerta JJ, Blade J, San Miguel J, Paiva B. Deep MRD profiling defines outcome and unveils different modes of treatment resistance in standard- and high-risk myeloma. *Blood*. 2021 Jan 7;137(1):49-60. doi: 10.1182/blood.2020006731. PMID: 32693406.
43. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, Bahlis N. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.
44. Rawstron AC, Gregory WM, de Tute RM, Davies FE, Bell SE, Drayson MT, Cook G, Jackson GH, Morgan GJ, Child JA, Owen RG. Minimal residual disease in myeloma by flow cytometry: independent prediction of survival benefit per log reduction. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1932-5. doi: 10.1182/blood-2014-07-590166. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25645353; PMCID: PMC4375716.
45. Burgos L, Puig N, Cedena MT, Mateos MV, Lahuerta JJ, Paiva B, San-Miguel JF. Measurable residual disease in multiple myeloma: ready for clinical practice? *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 22;13(1):82. doi: 10.1186/s13045-020-00911-4. PMID: 32571377; PMCID: PMC7310444.

46. Innao V, Allegra A, Russo S, Gerace D, Vaddinelli D, Alonci A, Allegra AG, Musolino C. Standardisation of minimal residual disease in multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6). doi: 10.1111/ecc.12732. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28671297.
47. Anderson KC, Auclair D, Kelloff GJ, Sigman CC, Avet-Loiseau H, Farrell AT, Gormley NJ, Kumar SK, Landgren O, Munshi NC, Cavo M, Davies FE, Di Bacco A, Dickey JS, Gutman SI, Higley HR, Hussein MA, Jessup JM, Kirsch IR, Little RF, Loberg RD, Lohr JG, Mukundan L, Omel JL, Pugh TJ, Reaman GH, Robbins MD, Sasser AK, Valente N, Zamagni E. The Role of Minimal Residual Disease Testing in Myeloma Treatment Selection and Drug Development: Current Value and Future Applications. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):3980-3993. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2895. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28428191.
48. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos MV, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G, Cavo M, Quach H, Ukropec J, Ramaswami P, Pei H, Qi M, Sun S, Wang J, Krevvata M, DeAngelis N, Heuck C, Van Rampelbergh R, Kudva A, Kobos R, Qi M, Bahlis NJ. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022 Jan 27;139(4):492-501. doi: 10.1182/blood.2020010439. PMID: 34269818; PMCID: PMC8796656.
49. Cavo M, San-Miguel J, Usmani SZ, Weisel K, Dimopoulos MA, Avet-Loiseau H, Paiva B, Bahlis NJ, Plesner T, Hungria V, Moreau P, Mateos MV, Perrot A, Iida S, Facon T, Kumar S, van de Donk NWCJ, Sonneveld P, Spencer A, Krevvata M, Heuck C, Wang J, Ukropec J, Kobos R, Sun S, Qi M, Munshi N. Prognostic value of minimal residual disease negativity in myeloma: combined analysis of POLLUX, CASTOR, ALCYONE, and MAIA. *Blood*. 2022 Feb 10;139(6):835-844. doi: 10.1182/blood.2021011101. PMID: 34289038; PMCID: PMC8832474.
50. Rajkumar, S.V., Kumar, S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. **10**, 94 (2020).
51. Philippe Moreau, Cyrille Hulin, Margaret Macro, Denis Caillot, Carine Chaletex, Murielle Rousset, Laurent Garderet, Bruno Royer, Sabine Brechignac, Mourad Tiab, Mathieu Puyade, Martine Escoffre, Anne-Marie Stoppa, Thierry Facon, Brigitte Pegourie, Driss Chaoui, Arnaud Jaccard, Borhane Slama, Gerald Marit, Karim Laribi, Pascal Godmer, Odile Luyx, Jean-Claude Eisenmann, Olivier Allangba, Mamoun Dib, Carla Araujo, Jean Fontan, Karim Belhadj, Marc Wetterwald, Véronique Dorvaux, Jean-Paul Femand, Philippe Rodon, Brigitte Kolb, Sylvie Glaisner, Jean-Valere Malfuson, Pascal Lenain, Laetitia Biron, Lucie Planche, Helene Caillon, Herve Avet-Loiseau, Thomas Dejoie, Michel Attal; VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016; 127 (21): 2569–2574.
52. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):431–6.