



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL EN
EL PRODUCTO DE AFÉRESIS EN PACIENTES
SOMETIDOS A AUTOTRASPLANTE
HEMATOPOYÉTICO**

*ANALYSIS OF RESIDUAL DISEASE IN APHERESIS PRODUCT IN PATIENTS
UNDERGOING AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION*

TRABAJO FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN MEDICINA

2024

Autora: Ana Vadillo Martín

Tutor: Fermín Sánchez-Guijo Martín

Cotutor: Borja Puertas Martínez

A mi familia, por confiar en mí cuando yo no lo hacía.

A Borja y a Fermín, por su tiempo y dedicación.

Y a todos los que han hecho esto posible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	10
1.2 SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO	10
1.3 SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS	12
1.3.1. Características del paciente	12
1.3.2. Biología tumoral.....	12
1.3.3. Carga tumoral.....	13
1.3.4. Respuesta al tratamiento.....	13
1.4 TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	15
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
RESULTADOS	23
1. Prevalencia ERM en producto de CPH.....	24
2. Impacto de la carga tumoral y de factores de pronóstico adverso al diagnóstico en la detección de ERM en producto de CPH.....	24
3. Impacto del número de ciclos y los diferentes tipos de tratamientos utilizados en la inducción en la detección de ERM en el producto de CPH.....	25
4. Impacto de la profundidad de respuesta alcanzada antes de la colecta en la detección de ERM en el producto de CPH.....	28
5. Correlación entre la detección de ERM en el producto de CPH y la respuesta alcanzada pretrasplante, postrasplante y mejor respuesta alcanzada	29
6. Impacto de la detección de ERM en el producto de CPH en la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple	30
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXO 1. Informe favorable del Comité Ético.	47
ANEXO 2. Evaluación de ERM en el producto de aféresis.	48

ABREVIATURAS

CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CLL	Cadena ligera libre
CM	Componente monoclonal
CMF	Citometría de flujo
CP	Células plasmáticas
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
DE	Desviación estándar
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad estable
EP	Enfermedad progresiva
ERM	Enfermedad residual medible
GM	Gammapatía monoclonal
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
HR	<i>Hazard ratio</i>
HISF	Hibridación <i>in situ</i> fluorescente
IC	Intervalo de confianza
Ig	Inmunoglobulina
IHQ	Inmunohistoquímica
IMiDs	Inmunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPs	Inhibidores del proteosoma
ISS	<i>International Staging System</i>

LDH	Lactato deshidrogenasa
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MM	Mieloma múltiple
MMQ	Mieloma múltiple quiescente
MO	Médula ósea
NGF	<i>Next generation flow</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
RC	Respuesta completa
RCs	Respuesta completa estricta
R-ISS	<i>Revised International Staging System</i>
RM	Resonancia magnética
RMi	Respuesta mínima
RP	Respuesta parcial
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
TC	Tomografía computarizada

RESUMEN

Introducción. El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas (CP) incurable en la actualidad. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) sigue siendo una de las bases del tratamiento en los pacientes jóvenes ya que ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP). Por todo ello, es una necesidad continua identificar factores pronósticos en este subgrupo de pacientes

Objetivos. El objetivo principal fue evaluar el impacto de la detección de la enfermedad residual medible (ERM) en el producto de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en la SLP. Además, se estudió la prevalencia de presencia de ERM en el producto y las diferentes variables que influyen en su detección.

Material y métodos. Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 279 pacientes con MM que habían recibido un TAPH en el Hospital Universitario de Salamanca entre 2005 y 2021. La detección de ERM en el producto de aféresis se realizó por citometría de flujo. Los valores de $P < 0,050$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados. Treinta de los 279 (10,7%) pacientes presentaron ERM positiva en el producto de aféresis. Las características basales entre los pacientes con ERM positiva y negativa en el producto estaban balanceadas. No se observó una asociación entre el número de ciclos recibido o el tipo de tratamiento y la detección de CP en el producto de aféresis. Sin embargo, las respuestas alcanzadas antes de la colecta fueron menos profundas en los pacientes que presentaron ERM positiva comparado con los ERM negativa en el producto de aféresis (respuesta completa (RC) o mejor: 6,7% vs. 32,5%; $P = 0,003$). Además, la detección de ERM positiva en el producto de aféresis fue un predictor de peores respuestas comparado con aquellos con ERM negativa tras el trasplante (RC o mejor: 23,3% vs. 63,1%; $P < 0,001$) y a lo largo del seguimiento (RC o mejor: 43,3% vs. 73,9%; $P < 0,001$). Con una mediana de seguimiento de 56,5 meses, la mediana de SLP fue significativamente menos prolongada en los pacientes con ERM positiva (31,0 meses) que en los pacientes con ERM negativa en el producto de aféresis (67,0 meses; $P < 0,001$). Además, se confirmó en el análisis multivariante la detección de ERM en el producto de aféresis como factor pronóstico independiente para la SLP (HR 2,4 [IC 95% 1,2-4,5] $P = 0,010$).

Conclusiones. La prevalencia de ERM positiva en el producto de aféresis de nuestra serie fue 10,7%, inferior a la reportada en otras series. La detección de ERM en el producto de CPH se correlacionó con la profundidad de la respuesta alcanzada antes de la colecta, postrasplante y a lo largo del seguimiento. Se confirmó la presencia de CP patológicas en el producto de aféresis detectadas por CMF como un factor independiente para la SLP de los pacientes con MM candidatos a TAPH, que de confirmarse en otros estudios independientes podría postularse como un nuevo factor pronóstico que guíe la toma de decisiones clínicas.

Palabras clave: mieloma múltiple, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, enfermedad residual medible.

ABSTRACT

Background. Multiple myeloma (MM) is a plasma cell (PC) neoplasm that remains incurable. Autologous stem cell transplantation (ASCT) is one of the backbones of the treatment in young patients because it has shown improvement in progression-free survival (PFS). Therefore, identifying novel prognostic factor in this subset of patients is a constantly need.

Objectives. The main objective of the study was to evaluate the impact of the detection of measurable residual disease (MRD) in the hematopoietic progenitor cell (HPC) product on PFS. In addition, the prevalence of presence of MRD in the HPC product and the different variables that influenced its detection were studied.

Material and methods. A retrospective observational study was designed in which 279 patients with MM who had undergone to TAPH at the University Hospital of Salamanca between 2005 and 2021 were included. The detection of MRD was performed by flow cytometry. Values of $P < 0.050$ were considered statistically significant.

Results. Thirty of the 279 (10.7%) patients had positive MRD in the HPC product. Baseline characteristics between patients with positive and negative MRD in the product were balanced. No association was observed between the number of cycles received or the type of treatment and the detection of PC in the apheresis product. However, the responses achieved before collection were less deep in patients with positive MRD compared to those with negative MRD in the apheresis product (complete response (CR) or better: 6.7% vs. 32.5%; $P = 0.003$). Furthermore, the detection of positive MRD in the apheresis product was a predictor of worse responses compared to those with negative MRD after transplantation (CR or better: 23.3% vs. 63.1%; $P < 0.001$) and throughout follow-up (CR or better: 43.3% vs. 73.9%; $P < 0.001$). With a median follow-up of 56.5 months, the median PFS was significantly less prolonged in patients with positive MRD (31.0 months) than in patients with negative MRD in the apheresis product (67.0 months; $P < 0.001$). Furthermore, it was confirmed in multivariate analysis that detection of MRD in the apheresis product as an independent prognostic factor for PFS (HR 2.4 [95% CI 1.2-4.5] $P = 0.010$).

Conclusions. The prevalence of positive MRD in the apheresis product of our series was 10.7%, lower than the reported in other series. The detection of MRD in the HPC product correlated with the depth of response achieved before collection, post-transplantation and throughout follow-up. The presence of pathological PCs in the apheresis product detected by CMF was confirmed as an independent factor for PFS in MM patients who are candidates for TAPH, which, if confirmed in other independent studies, could be postulated as a new prognostic factor guiding clinical decision making.

Key words: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, measurable residual disease.

INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las gammopatías monoclonales (GM) representan un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas (CP) y la secreción de una inmunoglobulina aberrante detectable en suero y/o orina, el componente monoclonal (CM)¹.

El mieloma múltiple (MM) es el paradigma de las GM, y su seña de identidad es el daño orgánico secundario a la proliferación descontrolada de CP en la médula ósea (MO)².

El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, representando el 1% y 10% de las neoplasias malignas y hematológicas, respectivamente³. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que aproximadamente el 90% de los casos son diagnosticados en mayores de 50 años. Además, tiene un ligero predominio en varones y es más frecuente en personas de raza negra⁴.

En España hay alrededor de 12.000 pacientes diagnosticados y cada año se diagnostican aproximadamente 2.000 nuevos casos. Su incidencia está aumentando, lo que podría explicarse por la mayor esperanza de vida y sensibilidad de las técnicas diagnósticas⁵.

1.2 SINTOMATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con MM proceden de una enfermedad premaligna, la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o de un estadio intermedio entre ambas y todavía asintomático, el mieloma múltiple *smoldering* o quiescente (MMQ)¹. Los criterios para poder diagnosticar las tres entidades se encuentran resumidos en la tabla 1⁶.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de gammapatías monoclonales⁶.

Tipo de Gammapatía	Criterios Diagnósticos
GMSI	Requiere: - CM < 3g/dL - <10% células plasmáticas en médula ósea - Ausencia de eventos que definan mieloma
MMQ	Debe cumplir los 2 criterios: - CM (IgA o IgG) > 3 g/dl o CM en orina > 500 mg/24h y/o infiltración de CP en MO de 10-60% - Ausencia de eventos que definen mieloma
MM	Infiltración plasmocitaria en MO $\geq$ 10% o biopsia que pruebe plasmocitoma y uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma: Daño orgánico atribuible al mieloma: - Hipercalcemia: con una cifra absoluta superior a 11 mg/dl o un valor 1 mg/dl por encima del normal - Insuficiencia renal: con una creatinina plasmática superior a 2 mg/dl - Anemia: definida por una hemoglobina inferior a 10 g/dl o una reducción de 2g/dl - Lesiones osteolíticas: presencia de una o más lesiones. Biomarcadores de malignidad: - Infiltración plasmocitaria en MO $\geq$ 60% - Relación CLL alterada / CLL no alterada $\geq$ 100 - >1 lesión focal en RM $\geq$ 5mm
CLL= Cadenas ligeras libres; CM= Componente monoclonal; GMSI= Gammapatía monoclonal de significado incierto; MM= Mieloma múltiple; MMQ= Mieloma múltiple quiescente; MO= Médula ósea	

Se distinguen diferentes tipos de MM en función del tipo de inmunoglobulina monoclonal, siendo el MM IgG el más diagnosticado (tabla 2)⁷.

Tabla 2. Frecuencia de los diferentes isotipos de mieloma múltiple⁷.

Componente Monoclonal MM	Frecuencia
IgG	50%
IgA	20%
Bence Jones o de cadenas ligeras	20%
No secretor	3%
IgD	Raro
Ig=Inmunoglobulina; MM= Mieloma múltiple	

En pacientes asintomáticos el diagnóstico generalmente es un hallazgo analítico incidental. Los síntomas que presentan los pacientes son derivados del daño orgánico atribuible a las CP y se encuentran englobados en el acrónimo *CRAB* (hipercalcemia, daño renal, anemia y afectación ósea), siendo el dolor óseo el síntoma guía más frecuentemente detectado (figura 1)^{3,8}. Asimismo, son frecuentes las infecciones debidas a la inmunodeficiencia secundaria al déficit de producción de inmunoglobulinas normales.



Figura 1. Manifestaciones clínicas de los pacientes con mieloma múltiple^{3,8}.

1.3 SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS

A pesar de los avances en los últimos años⁹, esta enfermedad continúa considerándose incurable, siendo la estimación de la supervivencia global (SG) a los 5 años del 50-60%. Sin embargo, el MM es una enfermedad muy heterogénea, variando la SG desde menos de 3 a más de 10 años¹⁰. Por ello, es fundamental la identificación de factores pronósticos que condicionen la supervivencia, clásicamente condicionada por las características individuales del paciente, la biología tumoral y la respuesta al tratamiento³.

1.3.1. Características del paciente

La edad al diagnóstico y el estado funcional valorado por la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) condicionan el tratamiento de los pacientes con mieloma. Por ello, una edad al diagnóstico superior a los 65-70 años, así como la presencia de un mal estado funcional y comorbilidades son considerados factores de mal pronóstico^{11,12}.

1.3.2. Biología tumoral

Las alteraciones citogenéticas detectadas por hibridación *in situ* fluorescente (HISF) es uno de los factores pronósticos más importantes, ya que, junto con la edad al diagnóstico, son determinantes para la toma de decisiones terapéuticas. Según el *International Myeloma Working Group* (IMWG), las alteraciones citogenéticas consideradas de alto riesgo son la t(4;14), la t(14;16) y la delección de 17p (del17p), ya que se asocian a peor supervivencia debido a recaídas precoces^{13,14}. Por ello, en los pacientes que presenten estas alteraciones debe valorarse la realización de un doble

trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o una doble terapia de mantenimiento.

1.3.3. Carga tumoral

La sintomatología *CRAB* y la cuantía del CM han sido los biomarcadores clásicos de carga tumoral^{12,15}, además de la infiltración plasmocitaria en la MO, la presencia de CP en sangre periférica o la presencia de plasmocitomas extramedulares. Actualmente, los biomarcadores más utilizados para evaluar la agresividad de la enfermedad se encuentran englobados dentro del *International Staging System* (ISS)¹⁶, estratificando el pronóstico en función de los niveles de albúmina y $\beta 2$ microglobulina, así como en el ISS revisado (R-ISS y R2-ISS)^{10,17}, que al anterior añade el estatus citogenético y la elevación del lactato deshidrogenasa (LDH)¹⁸.

1.3.4. Respuesta al tratamiento

En 2016, se redactó el último consenso de los criterios para evaluar de forma homogénea a los pacientes (tabla 3)¹⁹. La respuesta se evalúa con la monitorización del CM en suero y/o orina. En aquellos pacientes que hayan alcanzado respuesta completa (RC) es necesario realizar un aspirado de médula para determinar la enfermedad residual medible (ERM) mediante técnicas como la citometría de flujo (CMF) o secuenciación masiva de nueva generación. La ERM negativa es el factor pronóstico con mayor impacto en la predicción de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de supervivencia global (SG)²⁰.

Tabla 3. Criterios de respuesta según los criterios de 2016 del *International Myeloma Working Group*¹⁹.

Tipo de Respuesta	Criterios de Respuesta
Criterios ERM negativa	
– ERM negativa por citometría de flujo	Ausencia de CP clonales aberrantes por citometría en aspirado de MO.
– ERM negativa por secuenciación	Ausencia de CP clonales aberrantes por <i>next generation sequencing</i> (NGS) en aspirado de MO.
– ERM negativa por imagen	Desaparición de todas las áreas de aumento de captación del trazador encontradas inicialmente o en un PET-TC previo.
Respuesta completa estricta (RCs)	Tiene que cumplirse: – Respuesta completa – Cociente CL normal – Ausencia de células plasmáticas clonales en MO
Respuesta completa (RC)	Requiere: – Inmunofijación negativa en plasma y orina – Desaparición de los plasmocitomas – ≤5% de CP en MO
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	Presencia de CM detectable por inmunofijación en suero u orina Disminución del CM ≥90% en suero y disminución a < 100 mg en orina/24h
Respuesta parcial (RP)	Disminución del CM ≥ 50% en suero y proteínas en orina de 24h < 200mg. Si la proteína en suero u orina no se puede medir, se requiere una disminución ≥ 50% en el cociente entre las CL alteradas y no alteradas. Si las CL no son detectables, se requiere una disminución ≥ 50% de las CP en la MO y una disminución del tamaño de los plasmocitomas en al menos un 50% si los había.
Respuesta mínima (RMi)	Disminución del CM ≥ 25% y <49% en suero y proteínas en orina de 24h con una reducción del 50-89% y disminución del tamaño de los plasmocitomas ≥ 50%.
Enfermedad estable (EE)	No cumple criterios de enfermedad progresiva un del resto de definiciones.
Enfermedad progresiva (EP)	Tiene que cumplir: – Aumento ≥ 25% del valor basal del CM. – En pacientes sin CM medible en suero y orina la diferencia entre CL alteradas y no alteradas debe ser >10 mg/dL. – Si las CL no son medibles, se requiere un aumento de al menos un 10% de las CP en MO. – Aumento > 50% de CP circulantes
CL=Cadenas ligeras; CM= Componente monoclonal; CP= Células plasmáticas; EE= Enfermedad estable; EP= Enfermedad progresiva; ERM= Enfermedad residual medible; IMWG= <i>International Myeloma Working Group</i> ; MBRP= Muy buena respuesta parcial; MO= Médula ósea; NGS= <i>Next generation sequencing</i> ; PET= Tomografía por emisión de positrones; RC= Respuesta completa; RCs= Respuesta completa estricta; RMi= Respuesta mínima; RP= Respuesta parcial; TC= Tomografía computarizada	

1.4 TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

La historia natural del mieloma consiste en una alternancia de remisiones y recaídas en las que los pacientes encadenan diferentes tipos de tratamientos hasta que finalmente fallecen como consecuencia de la progresión de la enfermedad o por complicaciones de la misma o de su tratamiento (figura 2)^{3,21}.

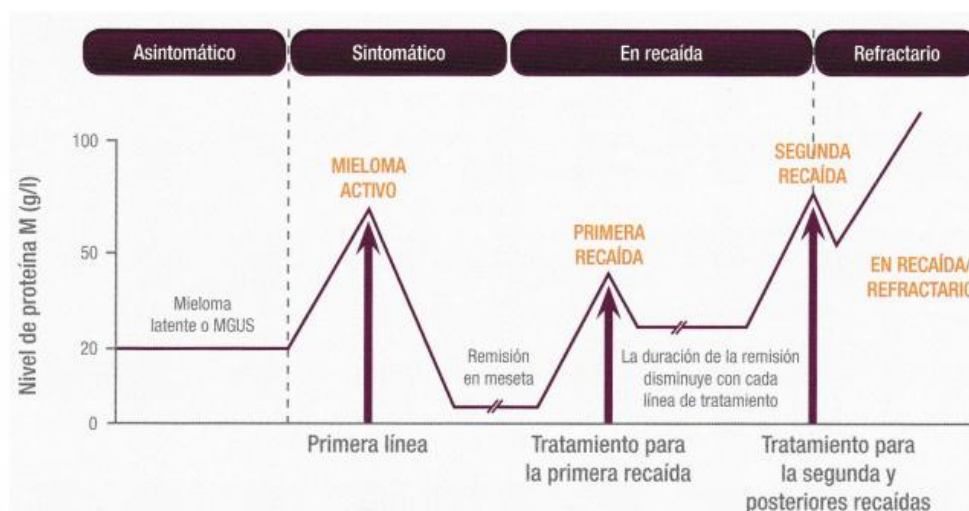


Figura 2. Historia natural del mieloma múltiple²¹.

A pesar del desarrollo de nuevos tratamientos en los últimos años, el TAPH, desarrollado en la década de 1980 por los doctores Timothy McElwain y Ray Powles²², continúa siendo uno de los pilares fundamentales del tratamiento, ya que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con mieloma^{23,24}.

El TAPH consiste en administrar altas dosis de quimioterapia con el objetivo de erradicar la enfermedad. Sin embargo, la quimioterapia provoca un largo periodo de mielosupresión, en el que el paciente presentaba alto riesgo de infecciones, sangrado y/o anemia. Para solventar y disminuir la duración de estos efectos, se colectan y congelan las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) (células CD34+) del propio paciente, para posteriormente infundírselas tras recibir las altas dosis de quimioterapia^{22,25}.

Aunque el TAPH es un procedimiento seguro y con una tasa de complicaciones muy baja, es una terapia agresiva y es necesario evaluar la elegibilidad del paciente a la realización de un TAPH en el momento del diagnóstico^{18,26}.

La elegibilidad es decidida en función de la edad, las comorbilidades y el estado funcional. En general, los pacientes diagnosticados con 65 años o menos serán candidatos a TAPH, salvo que presenten comorbilidades cardíacas, respiratorias o

hepáticas relevantes. En cambio, con una edad superior a 70 años los pacientes no suelen ser considerados candidatos. Por último, en los pacientes diagnosticados entre 66 y 70 años la realización del trasplante deberá individualizarse^{19,27}.

El esquema de tratamiento que recibe un paciente candidato a trasplante se describe en la figura 3 y se detalla a continuación:

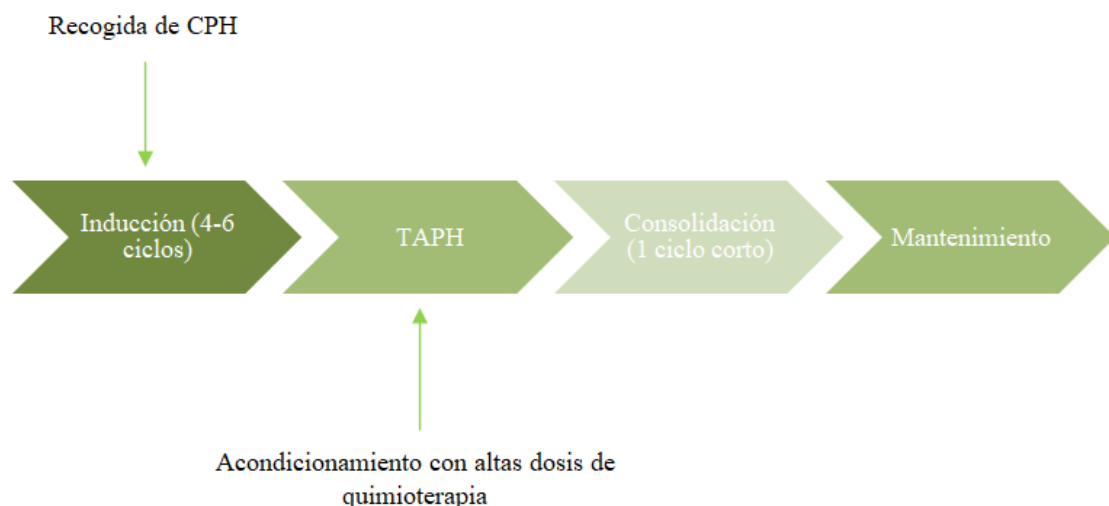


Figura3. Esquema de tratamiento en pacientes candidatos a TAPH.

Inducción: su objetivo es alcanzar la mejor respuesta posible sin comprometer la recolecta de CPH, ya que es en esta fase cuando se produce su recogida para su posterior utilización¹⁸. La poliquimioterapia ha sido el único tratamiento disponible hasta los inicios del siglo²⁸. Sin embargo, a partir del final de la primera década del siglo XXI, y especialmente en la actualidad, los tratamientos de inducción se basan en combinaciones de fármacos inmunoterápicos como inhibidores de proteosoma (IPs), inmunomoduladores (IMiDs), anticuerpos monoclonales anti-CD38 y esteroides^{29,30}.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: se administran altas dosis de quimioterapia con esquemas basados en melfalán para profundizar la respuesta alcanzada tras la inducción, y sus efectos adversos se palian con la infusión de CPH criopreservadas del propio paciente¹⁸. Su eficacia se evalúa 3 meses tras la infusión de las CPH.

Consolidación: es un tratamiento de intensificación tras la realización del TAPH, y tiene como objetivo erradicar la posible enfermedad remanente tras el trasplante. Puede ser combinación de fármacos inmunoterápicos o un segundo TAPH³¹. No todos los pacientes trasplantados recibirán consolidación, y dependerá de decisión médica.

Mantenimiento: consiste en un tratamiento a dosis bajas y bien tolerado cuya finalidad es evitar la recaída y prolongar la supervivencia³². El estándar de tratamiento es lenalidomida, y actualmente la indicación es hasta progresión de la enfermedad o intolerancia.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El interés del MM radica en su prevalencia así como en su carácter incurable. Por ello, la investigación es clave para continuar mejorando su diagnóstico y tratamiento con el fin último de convertir al mieloma en una enfermedad crónica e idealmente curable.

En este sentido, la identificación de factores pronósticos es una necesidad constante. Actualmente, la ausencia de detección de CP clonales en MO por CMF es el factor pronóstico independiente que mejor predice el devenir de los pacientes³³. Sin embargo, la utilidad de esta técnica para detectar CP clonales en el producto de aféresis de CPH no está bien establecida, en contraposición a lo que sucede en otras neoplasias hematológicas³⁴⁻³⁶.

Por ello, el presente trabajo tratará de desvelar cómo impacta la detección de la enfermedad en el producto de aféresis en el pronóstico de los pacientes con mieloma. Partiendo de la premisa de que la detección de las CP clonales en la MO condiciona un peor pronóstico, sería esperable que su detección en el producto de CPH tuviera un efecto negativo en la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Estudiar la prevalencia de la detección de ERM positiva por CMF en el producto de aféresis en los pacientes con MM.
2. Analizar el impacto de la carga tumoral y de la presencia de factores de pronóstico adverso al diagnóstico en la detección de ERM en el producto de aféresis.
3. Evaluar el impacto del número de ciclos de inducción, así como los diferentes tipos de tratamientos de inducción en la detección de ERM en el producto de aféresis.
4. Analizar el impacto de la profundidad de la respuesta alcanzada antes de la colecta en la detección de ERM en el producto de aféresis.
5. Estudiar si existe correlación entre la detección de ERM en el producto de aféresis y la respuesta alcanzada antes del TAPH, tras el mismo y la mejor respuesta alcanzada.
6. Evaluar el impacto de la detección de ERM en el producto de aféresis en la SLP e identificar si se trata de un factor pronóstico independiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder a la hipótesis y objetivos planteados se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con MM candidatos a TAPH. Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

Criterios de inclusión:

- Los pacientes fueron diagnosticados de MM según los criterios del IMWG¹⁹.
- Haber recibido un TAPH en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) entre 2005 y 2021. En aquellos pacientes que hubieran recibido dos TAPH, pero cuya realización no fuese en tándem, solo el primer trasplante se tuvo en cuenta para el análisis.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia de células plasmáticas primaria, MMQ, amiloidosis de cadenas ligeras (AL) o gammapatía de significado clínico. No se consideró un criterio de exclusión la concomitancia de amiloidosis AL y MM.
- Pacientes que hubieran recibido un trasplante autólogo – alogénico en tándem.

El seguimiento se realizó a través de su historia clínica. El CAUSA forma parte del grupo cooperativo *European Bone Marrow Transplantation*, y los pacientes que reciben TAPH firman un consentimiento informado en el que acceden a que sus datos puedan ser utilizados para la realización de estudios. Además, el estudio se ha desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y ha obtenido un resultado favorable del Comité Ético del CAUSA, IP 2023 11 1462 (aprobado en fecha 18/12/2023). (Anexo 1).

Las variables recogidas para el análisis estadístico se encuentran detalladas en la tabla 4.

Tabla 4. Variables incluidas en el estudio.

Tipo de variable	Variables incluidas
Demográficas (al diagnóstico)	Edad Sexo
Biomarcadores clínicos-analíticos (al diagnóstico)	ECOG Isotipo del MM Valor del CM Proteínas totales Proteinuria Bence Jones CP en MO Hemoglobina Recuento absoluto de neutrófilos Plaquetas Filtrado glomerular Creatinina Calcemia Presencia de lesiones líticas Presencia de plasmocitomas Beta-2-microglobulina Albumina LDH Citogenética ISS e R-ISS
Relacionadas con el TAPH	Línea de tratamiento en la que se realiza el TAPH Tratamiento de inducción Número de ciclos antes de la recogida de CPH Respuesta alcanzada antes de la aféresis, respuesta antes del trasplante, a los 100 días y respuesta global. ERM en el producto de CPH Nº de células CD34 en el producto de CPH Esquema de acondicionamiento Fecha de infusión de las CPH Fecha de injerto Tratamiento de consolidación Tratamiento de mantenimiento
CM=Componente monoclonal; CP=Células plasmáticas; CPH=Células progenitoras hematopoyéticas; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ERM=Enfermedad residual medible; ISS= International Staging System; LDH= lactato deshidrogenasa; MM=Mieloma múltiple; MO=Médula ósea; R-ISS=Revised International Staging System.	

El estudio de HISF se ha realizado en células purificadas CD138+, según los estándares de 2012 del *European Myeloma Network*³⁷. Se consideró alto riesgo citogenético a la presencia de t(4;14), t(14;16) y/o del17p.

Los tratamientos utilizados en inducción se agruparon en: antiguos fármacos o poliquimioterapia (por ejemplo: VBCMP-VBAD [vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán, prednisona, cincristina, carmustina, adriamicina, dexametasona] o VAD [vincristina, doxorubicina, dexametasona]), y nuevos fármacos o aquellos esquemas que incluyen IPs, los IMiDs y/o los antiCD38. A su vez, los

nuevos fármacos se han agrupado en cuatro categorías: esquemas basados en IPs o IMiDs, combinaciones de IPs e IMiDs, y combinaciones de IPs, IMiDs y AntiCD38 (tabla 5).

Tabla 5. Tratamientos de inducción de los pacientes de la serie: esquemas basados en nuevos fármacos.

Tipo de Esquema	Tratamiento incluido
Basados en inhibidor del proteosoma (IP)	Vd, VCd
Basados en inmunomoduladores (IMiD)	Td, Rd
Combinación IP+IMiD	VTd, VRd
Combinación de triplete (IP+IMiD+antiCD38)	DVRd, DVTd, DVCd

La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios del IMWG de 2016¹⁹. La evaluación de la ERM en la MO se realizó de acuerdo con los estándares previamente publicados³⁸. La evaluación de ERM en el producto de aféresis se realizó con los marcadores CD19, CD27, CD38, CD45, CD56, CD81, CD117 y CD138 (anexo 2).

La fecha de recuperación del injerto fue definida como el tiempo transcurrido desde la infusión de las CPH hasta que el paciente presentó un recuento absoluto de neutrófilos mayor de 500/mm³ y un número de plaquetas mayor a 20.000/uL. La SLP fue definida como el tiempo transcurrido desde la infusión de las CPH hasta progresión clínica, fallecimiento o último seguimiento.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.28.0. Se usaron las pruebas Chi-cuadrado (χ^2) y T de Student para comparar variables cualitativas y cuantitativas respectivamente. Para determinar el grado de asociación (*odds ratio*, OR) y su intervalo de confianza (IC) en las variables cualitativas se empleó la regresión logística. La estimación de la SLP se realizó mediante la prueba Kaplan-Meier, y su *hazard ratio* (HR) e IC se calcularon con la prueba long-rank. Para la identificación de factores predictores independientes para la SLP se realizó un análisis multivariante mediante una regresión de Cox, en el que se incluyeron las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante. La significación estadística se consideró cuando el valor de *P* en los diferentes test estadísticos fue inferior a 0,050.

RESULTADOS

Doscientos setenta y nueve pacientes con MM y que habían recibido un TAPH en el CAUSA entre 2005 y 2021 fueron incluidos en el estudio. La mediana de años al diagnóstico fue de 59 años (rango, 29-71) y la distribución en función del sexo, ISS y el estatus citogenético se detalla en las figuras 4, 5 y 6, respectivamente.

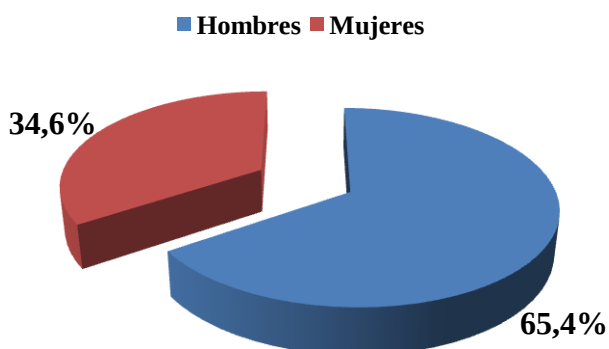


Figura 4. Distribución por sexo.

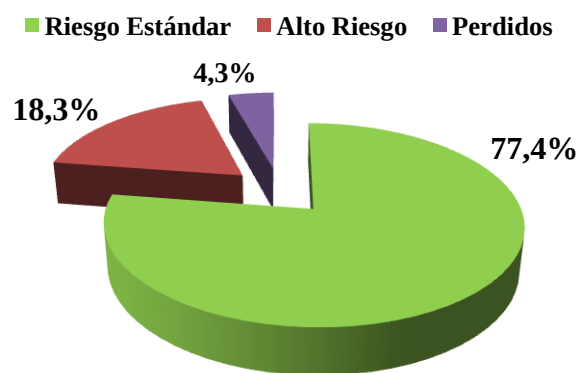


Figura 5. Riesgo citogenético.

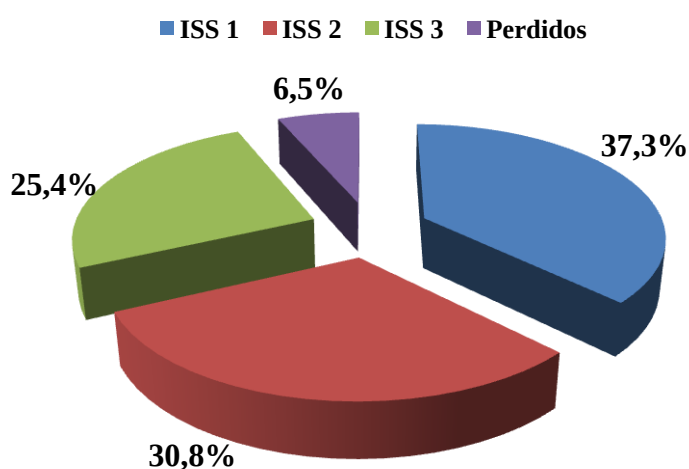


Figura 6. Distribución según el *International Staging System*.

La mediana de líneas previas antes del TAPH fue de 1 (rango, 1-3), la mayoría de los pacientes lo recibieron en primera línea (N=245, 87,8%), y la mediana de tiempo hasta el TAPH fue de 7 meses (rango, 2-34).

Un 17,2% (N=48) de los pacientes recibieron poliquimioterapia como tratamiento de inducción y un 82,8% basado en nuevos fármacos (N=231). El 27,6% de los pacientes recibieron consolidación tras el TAPH (N=77), y casi tres cuartas partes (72,4%, N=202) recibieron tratamiento de mantenimiento.

1. Prevalencia ERM en producto de CPH

En 30 (10,7%) de los 279 pacientes se detectaron CP patológicas en el producto de aféresis (también referido en el texto como ERM positivo). En los 249 pacientes restantes (89,3%) no se detectaron CP patológicas (también referido en el texto como ERM negativo) (figura 7).

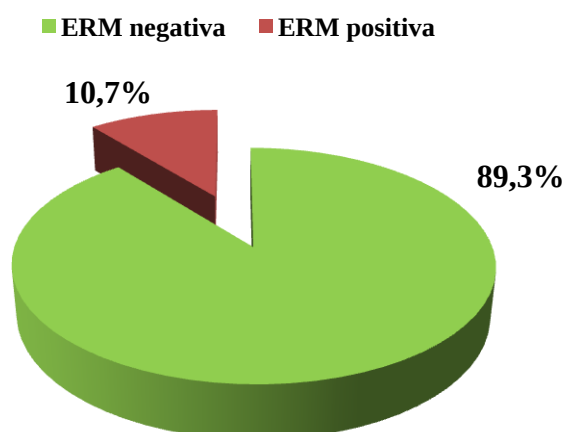


Figura 7. Prevalencia de ERM en el producto de aféresis de CPH.
CPH= Células progenitoras hematopoyéticas; ERM=Enfermedad residual medible

2. Impacto de la carga tumoral y de factores de pronóstico adverso al diagnóstico en la detección de ERM en producto de CPH

Las características clínicas y biológicas al diagnóstico de los pacientes del estudio se encuentran detalladas en la tabla 6.

Las características basales estaban bien balanceadas entre ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el estado funcional, los biomarcadores de carga tumoral, como el grado de infiltración en MO y la clínica CRAB, y el riesgo citogenético entre los pacientes con ERM positiva y ERM negativa en la aféresis de CPH.

Tabla 6. Características clínicas y biológicas de los pacientes con mieloma múltiple incluidos en el estudio: asociación entre carga tumoral y estatus citogenético al diagnóstico y ERM en el producto de CPH.

	ERM positiva (N=30)	ERM negativa (N=249)	P-valor
Edad, mediana (rango)	59 (44-70)	58 (29-71)	0,963
Hombre, n (%)	18 (60,0%)	165 (59,1%)	0,495
Mujer, n (%)	12 (40,0%)	84 (40,9%)	
CPs en MO, n (%)	38,4 (±26,6)	35,5 (± 26,4)	0,899
LDH alta, n (%)	12 (75,0%)	108 (70,6%)	0,711
ISS 2 ó 3, n (%)	16 (55,2%)	141 (60,8%)	0,561
R-ISS 2 ó 3, n (%)	11 (64,7%)	113 (68,9%)	0,723
ECOG ≥2, n (%)	0 (0,0%)	22 (11,5%)	0,100
Hemoglobina, media (±DE)	11,3 (± 2,4)	11,27 (± 2,3)	0,780
Creatinina, media (±DE)	1,4 (± 0,9)	1,4 (±1,9)	0,639
Calcemia, media (±DE)	9,9 (± 1,1)	9,6 (± 1,4)	0,901
β2-microglobulina, media (±DE)	4,6 (± 5,3)	4,7 (± 3,4)	0,310
Albúmina, media (±DE)	3,6 (± 0,9)	3,77 (± 0,9)	0,445
Lesiones líticas, n (%)	22 (79,0%)	175 (74,8%)	0,661
Alto riesgo citogenético, n (%)	4 (13,0%)	47 (19,8%)	0,728
CPs= células plasmáticas; DE= Desviación estándar; ECOG= <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ISS= <i>International Staging System</i> ; LDH= lactato deshidrogenasa, MO=médula ósea; R-ISS= <i>Revised International Staging System</i>			

3. Impacto del número de ciclos y los diferentes tipos de tratamientos utilizados en la inducción en la detección de ERM en el producto de CPH

La mediana de número de ciclos de inducción de la cohorte global fue de 4 (rango 2-20). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número de ciclos recibidos en los pacientes que presentaron ERM positiva y ERM negativa en el producto (4 ciclos en ambos, $P=0,963$) (figura 8).

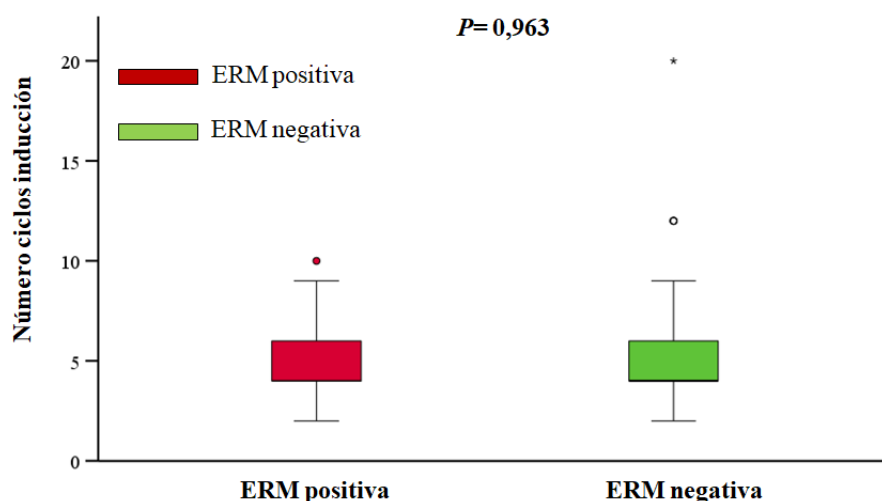


Figura 8. Impacto del número de ciclos de inducción en la detección de ERM en el producto de aféresis.
ERM= enfermedad residual medible.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de detección de CP patológicas en el producto de CPH en aquellos que pacientes que recibieron ≥ 4 o ≥ 6 ciclos de inducción antes de la colecta (tabla 7).

Tabla 7. Impacto del número de ciclos recibidos pre-aféresis en la detección de ERM en el producto de aféresis.

Número de ciclos	ERM positiva (N=30)	ERM negativa (N=249)	P-valor
Número ciclos, mediana (rango)	4 (2-10)	4 (2-20)	0,373
Más de cuatro ciclos, n (%)	12 (40,0%)	121 (48,6%)	0,373
Seis o más ciclos, n (%)	8 (25,7%)	74 (29,7%)	0,729
ERM=Enfermedad residual medible			

Por otro lado, como se describe en la tabla 8, también se evaluó si los diferentes tratamientos empleados en la inducción tuvieron impacto en la detección de ERM en el producto de aféresis. Cuarenta y ocho (17,2%) de los pacientes fueron tratados con poliquimioterapia y 231 (82,8%) con esquemas basados en nuevos fármacos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($P=0,346$). Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la detección de ERM en el producto entre los diferentes esquemas de inducción basados en nuevos fármacos ($P>0,050$ en todas las comparaciones) (tabla 8).

Tabla 8. Impacto de los diferentes regímenes de inducción en la detección de ERM en el producto de aféresis.

	ERM positiva (N=30)	ERM negativa (N=249)	P-valor
Basados poliquimioterapia, n (%)	7 (23,4%)	41 (16,5%)	0,346
Basados en nuevos fármacos, n (%)	23 (76,6%)	208 (83,5%)	0,346
– Basados en IPs, n (%)	7 (23,4%)	48 (19,2%)	0,432
– Basados en IMiDs, n (%)	0 (0,0%)	6 (2,4%)	0,409
– IPs+IMiDs, n (%)	16 (53,2%)	141 (56,6%)	0,869
– IPs+IMiDs+ antiCD38, n (%)	0 (0,0%)	13 (5,3%)	0,217
ERM=Enfermedad residual medible; IMiDs= inmunomoduladores; IPs= inhibidores del proteosoma			

Por último, quisimos ver si los nuevos esquemas de inducción habían disminuido la probabilidad de detección de ERM en el producto de aféresis. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de detectar CP patológicas en el producto de aféresis en los pacientes tratados con las nuevas inducciones basadas en IPs+IMiDs±antiCD38 y aquellos pacientes que recibieron poliquimioterapia o inducciones basadas en IPs o IMiDs (53,3% vs. 46,7%, $P=0,367$) (figura 9).

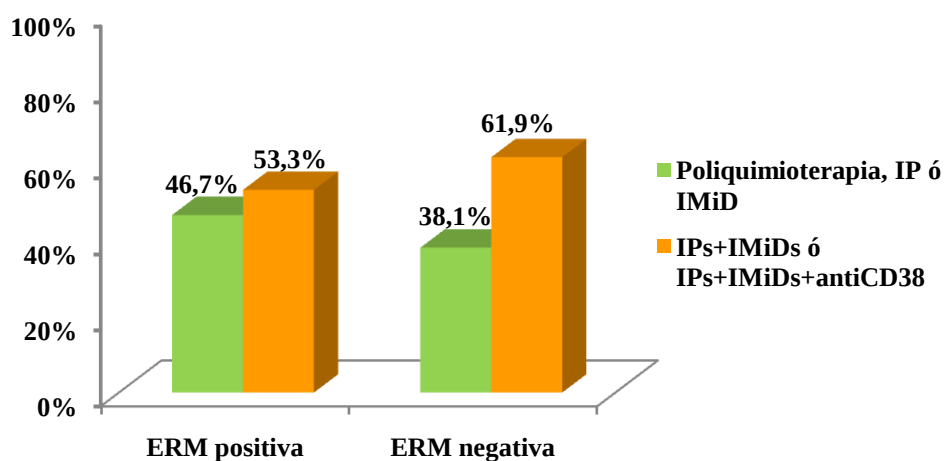


Figura 9. Enfermedad residual medible detectada en el producto de aféresis en función del tratamiento de inducción.

ERM= Enfermedad residual medible; IMiDs=Inmunomodulador; IP=Inhibidor del proteosoma

4. Impacto de la profundidad de respuesta alcanzada antes de la colecta en la detección de ERM en el producto de CPH

La respuesta alcanzada antes de la colecta de CPH se encuentra detallada en la figura 10. La mayoría de los pacientes (95,6%, N=264) habían alcanzado al menos respuesta parcial (RP), más de la mitad de los pacientes (59,5%, N=166) presentaron muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor y más de una cuarta parte de los pacientes RC o mejor (29,7%, N=83).

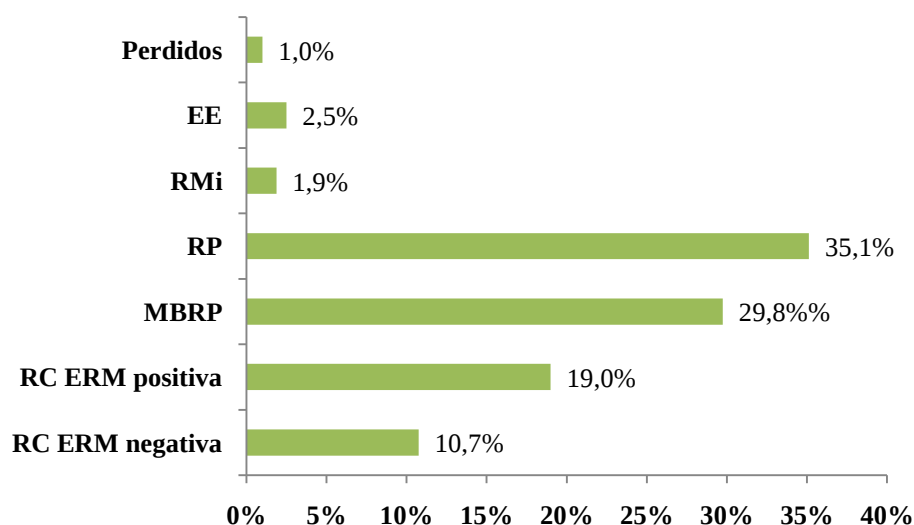


Figura 10. Respuesta alcanzada antes de la colecta.

EE=Enfermedad estable; ERM=Enfermedad residual medible MBRP= Muy buena respuesta parcial;
RC= Respuesta completa; RMi= Respuesta mínima; RP= Respuesta parcial.

En la tabla 9 se encuentran detalladas las respuestas en función de la detección o no de ERM en el producto. Es importante destacar, que la menor profundidad de la respuesta se correlacionó con una mayor probabilidad de detectar ERM en el producto. Así, los pacientes que no alcanzaron al menos MBRP presentaron casi 4 veces más CP patológicas en el producto de aféresis que los pacientes que si alcanzaron dicha respuesta (OR 3,7[IC 95%, 1,5-9,0]; $P=0,004$), e incluso fue de casi 7 veces más en aquellos pacientes que no alcanzaron RC o mejor respecto a los que sí (OR 6,8[IC 95%, 1,6-29,0]; $P=0,010$).

Tabla 9. Impacto de la respuesta alcanzada antes de la colecta en la detección de ERM en el producto de aféresis.

Respuesta alcanzada	ERM positiva (N=30)	ERM negativa (N=249)	P-valor
RC o mejor, n (%)	2 (6,7%)	81 (32,5%)	0,003
MBRP o mejor, n (%)	7 (23,3%)	159(63,8%)	<0,001
RP o mejor, n (%)	27 (90%)	237 (95,2%)	0,235
ERM=Enfermedad residual medible; MBRP=Muy buena respuesta parcial; RC=Respuesta completa, RP=Respuesta parcial			

5. Correlación entre la detección de ERM en el producto de CPH y la respuesta alcanzada pretrasplante, postrasplante y mejor respuesta alcanzada

En la figura 11 están reflejadas la evolución de las respuestas alcanzadas en función de la presencia de ERM en el producto de aféresis.

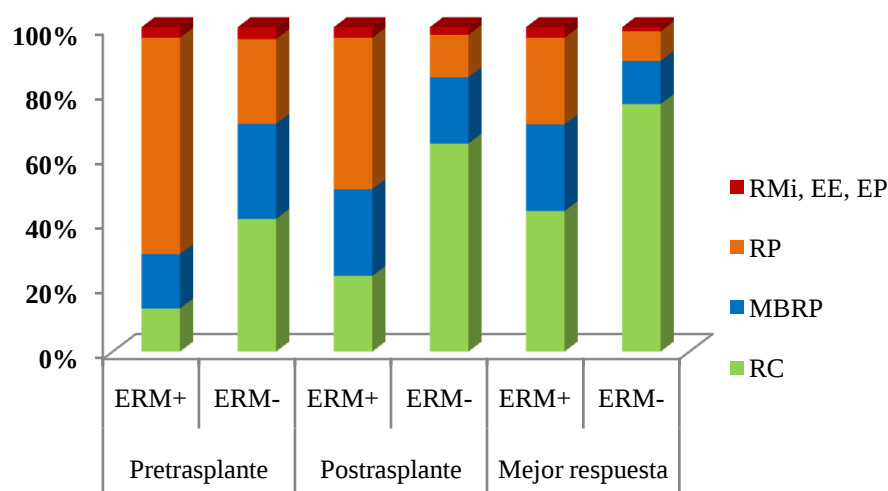


Figura 11. Profundidad de respuesta alcanzada pretrasplante, postrasplante y mejor respuesta en función de la presencia de ERM en el producto de aféresis.

EE= Enfermedad estable; EP=Enfermedad progresiva; ERM=Enfermedad residual medible; MBRP= Muy buena respuesta parcial; RC=Respuesta completa; RMi=Respuesta mínima; RP=Respuesta parcial.

Como se observa en la tabla 10, aquellos pacientes que presentaron CP patológicas en el producto de aféresis alcanzaron respuestas significativamente menos profundas que aquellos pacientes con ERM negativa, antes del trasplante (MBRP o mejor: OR 5,5 [IC 95%, 2,4-12,6], $P<0,001$; RC o mejor: OR 4,5 [IC 95%, 1,5-13,3]; $P=0,006$), postrasplante (MBRP o mejor: OR 5,4 [IC 95%, 2,4-12,1], $P<0,001$; RC o mejor:

OR5,8 [IC 95%, 2,4-14,2]; $P<0,001$), y a lo largo del seguimiento (MBRP o mejor: OR 3,7 [IC 95%, 1,5-9,0], $P=0,004$; RC o mejor: OR 4,2 [IC 95%, 2,0-9,2]; $P<0,001$)

Tabla 10. Correlación entre la detección de ERM en el producto de TAPH y la respuesta alcanzada pretrasplante, postrasplante y mejor respuesta alcanzada.

Respuesta alcanzada	ERM positiva (N=30)	ERM negativa (N=249)	P-valor
Respuesta pretrasplante			
RP o mejor	29 (96,7%)	240 (96,4%)	0,938
MBRP o mejor	9 (30,0%)	175 (70,3%)	<0,001
RC o mejor	4 (13,3%)	102 (40,9%)	0,003
Respuesta postrasplante			
RP o mejor	29 (96,7%)	239 (95,9%)	0,772
MBRP o mejor	15 (50,0%)	207 (83,1%)	<0,001
RC o mejor	7 (23,3%)	157 (63,1%)	<0,001
Mejor respuesta alcanzada			
RP o mejor	29 (96,7%)	238 (95,6%)	0,371
MBRP o mejor	21 (70,0%)	216 (86,7%)	0,002
RC o mejor	13 (43,3%)	184 (73,9%)	<0,001
ERM=Enfermedad residual medible; MBRP=Muy buena respuesta parcial; RC=Respuesta completa, RP=Respuesta parcial			

6. Impacto de la detección de ERM en el producto de CPH en la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple

Con una mediana de seguimiento de 56,5 meses (rango 3,0-218,0), la mediana de SLP de la cohorte global fue de 50,0 meses (IC 95%, 37,4-62,6). Los pacientes en los que se detectó ERM positiva en el producto alcanzaron una mediana de SLP de 31,0 meses, significativamente menor que en aquellos pacientes que presentaron ERM negativa (60,0 meses, HR 2,1 [IC 95%, 1,4-3,3]; $P<0,001$) (figura 12).

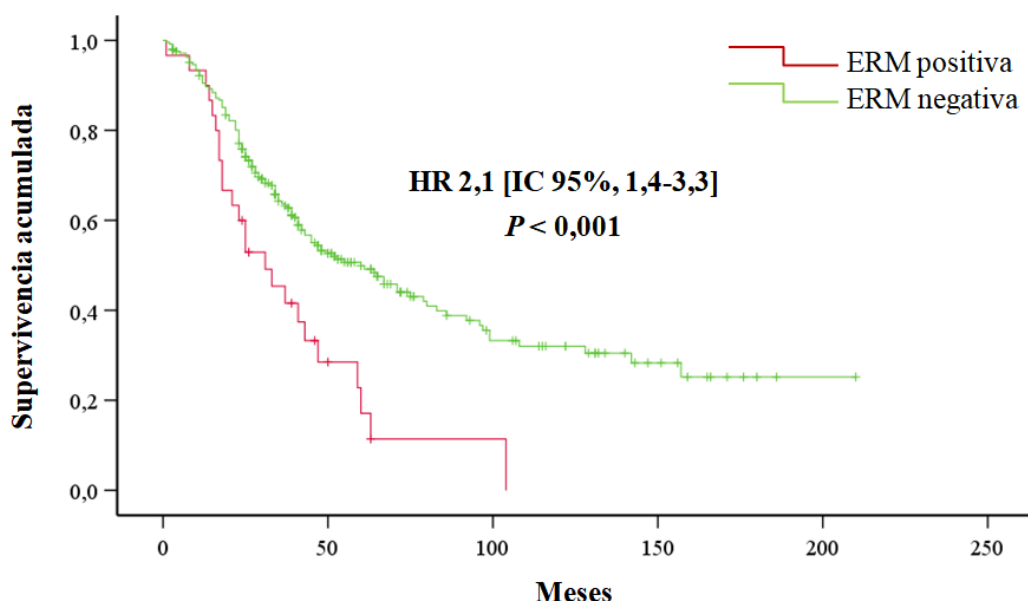


Figura 12. Impacto de la detección de ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión.

ERM=Enfermedad residual medible; HR=*Hazard ratio*; IC=Intervalo de confianza.

Además, quisimos investigar como afectaba la detección de ERM positiva en las CPH en los pacientes con factores pronósticos robustos como el riesgo citogenético o el ISS.

En los pacientes de riesgo citogenético estándar, la presencia de ERM positiva en el producto de aféresis identificó una SLP significativamente peor comparada con aquellos pacientes con ERM negativa (SLP: 31,0 vs. 67,0 meses; HR 2,5 [IC 95%, 1,5-4,1], $P < 0,001$) (figura 13). En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes de alto riesgo citogenético independientemente de la presencia de CP patológicas en el producto (figura 14).

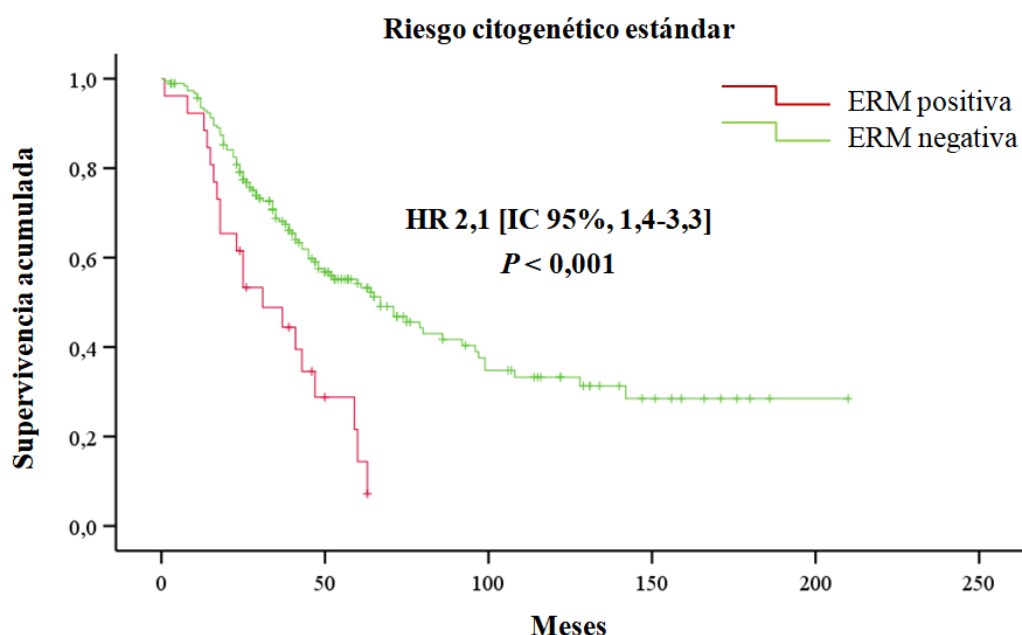


Figura 13. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes de riesgo citogenético estándar.
ERM=Enfermedad residual medible; HR=*Hazard ratio*; IC=Intervalo de confianza.

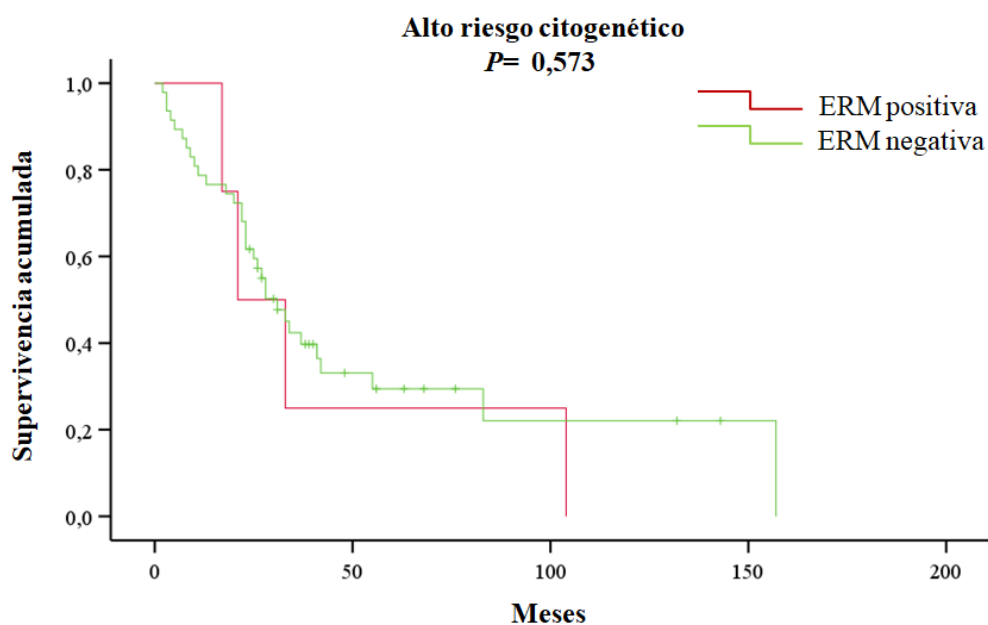


Figura 14. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes de alto riesgo citogenético.
ERM= enfermedad residual medible.

En cuantos a los pacientes con ISS I-II, aquellos que presentaron ERM positiva en las CPH alcanzaron una SLP significativamente peor (41,0 meses) comparado con los pacientes con ERM negativa (71,0 meses; HR 2,1 [IC 95%, 1,2-3,6], $P=0,007$) (figura 15). Respecto a los pacientes de ISS III, la detección de ERM en el producto no mostró impacto en SLP (figura 16).

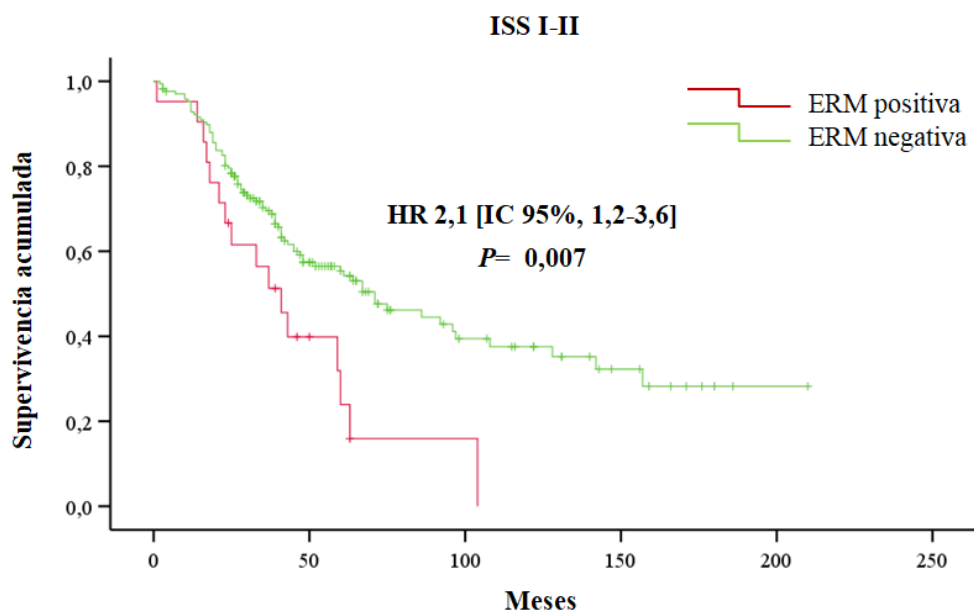


Figura 15. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes con ISS I-II.
ERM=Enfermedad residual medible; HR=*Hazard ratio*; IC=Intervalo de confianza.

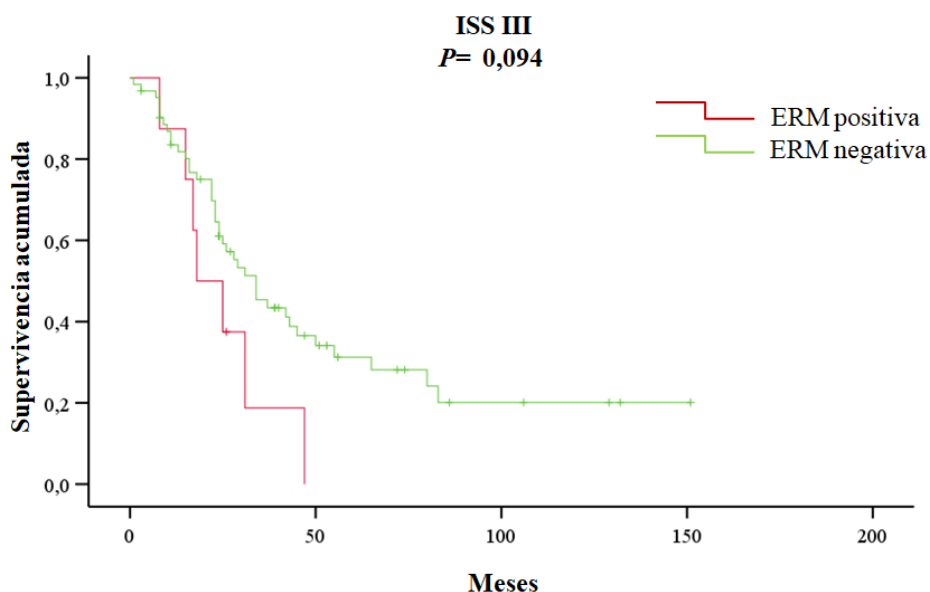


Figura 16. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes con ISS III.
ERM= Enfermedad residual medible

Además, la mejor supervivencia de los pacientes con ERM negativa podría estar influenciada por la respuesta, ya que, como se ha mencionado, la respuesta al tratamiento es un factor pronóstico muy relevante, y, como se ha demostrado previamente (sección 5 y 6 de resultados), existe una correlación entre la respuesta y la presencia de ERM en el producto de aféresis. Por ello, se realizó un subanálisis para evaluar el impacto de la detección de CP patológicas en las CPH estratificando a los

pacientes en función de la mejor respuesta alcanzada tras el TAPH. En este sentido, presentar ERM positiva en las CPH resultó en una SLP menos prolongada comparado con la ausencia de ERM, independientemente de que los pacientes alcanzaran MBRP o mejor (33,0 vs. 64,0 meses; HR 2,0 [IC 95%, 1,1-3,4]; $P=0,011$) (figura 17), o RP o peor (18,0 vs. 41,0 meses; HR 2,4 [IC 95%, 1,1-5,9]; $P=0,049$) (figura 18).

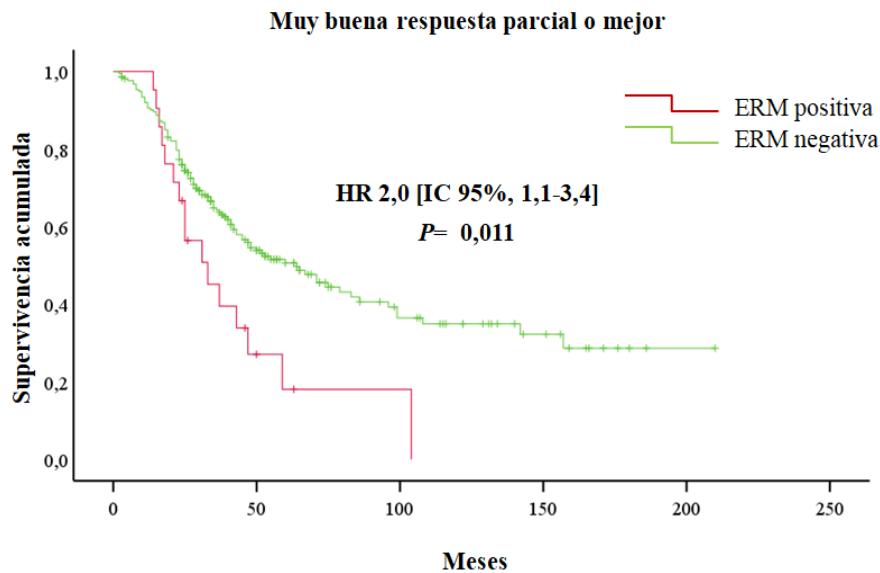


Figura 17. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes que alcanzaron muy buena respuesta parcial o mejor.

EMR=Enfermedad residual medible; HR=*Hazard ratio*; IC=Intervalo de confianza.

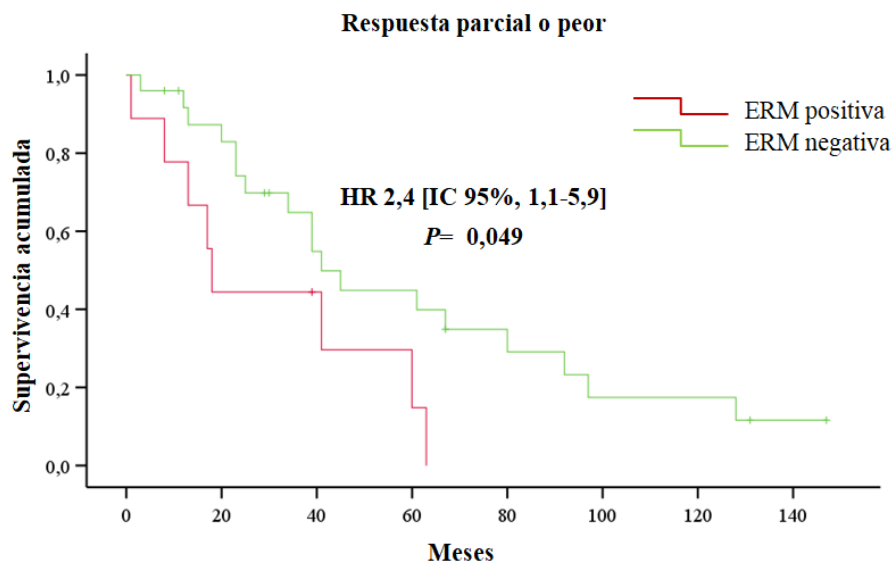


Figura 18. Impacto de la detección de la ERM en el producto de aféresis en la supervivencia libre de progresión de los pacientes que alcanzaron respuesta parcial o peor.

EMR=Enfermedad residual medible; HR=*Hazard ratio*; IC=Intervalo de confianza.

Por último, sería posible que el efecto deletéreo en la supervivencia de la contaminación de las CPH con CP patológicas pudiera ser revertido gracias al tratamiento postrasplante. Sin embargo, la consolidación y el mantenimiento no consiguieron mejorar significativamente los resultados de SLP de aquellos pacientes con ERM positiva en el producto de aféresis (figura 19 y 21). En cambio, ese beneficio sí que se observó en los pacientes con ERM negativa, y especialmente en aquellos que recibieron mantenimiento (figura 20 y 22).

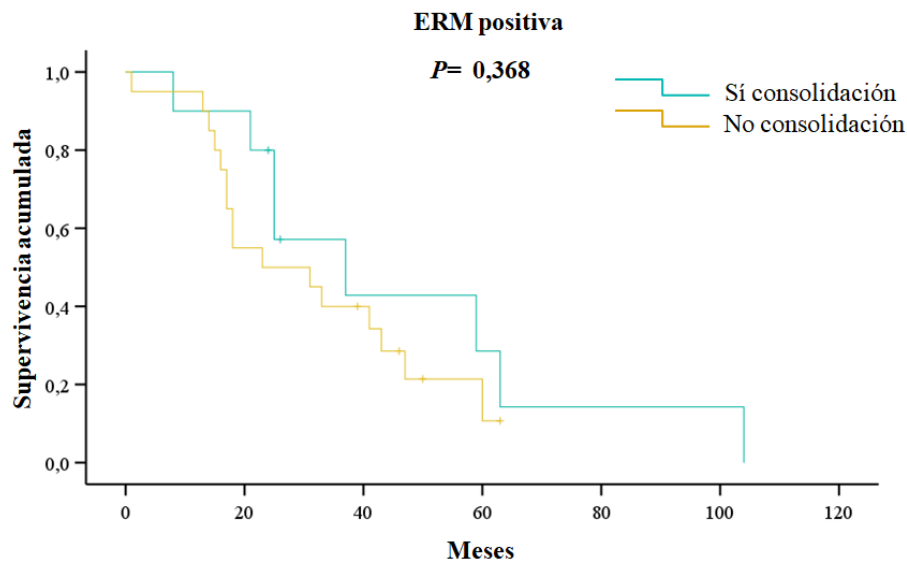


Figura 19. Impacto de la consolidación en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con ERM positiva en el producto de aféresis.
ERM=Enfermedad residual medible.

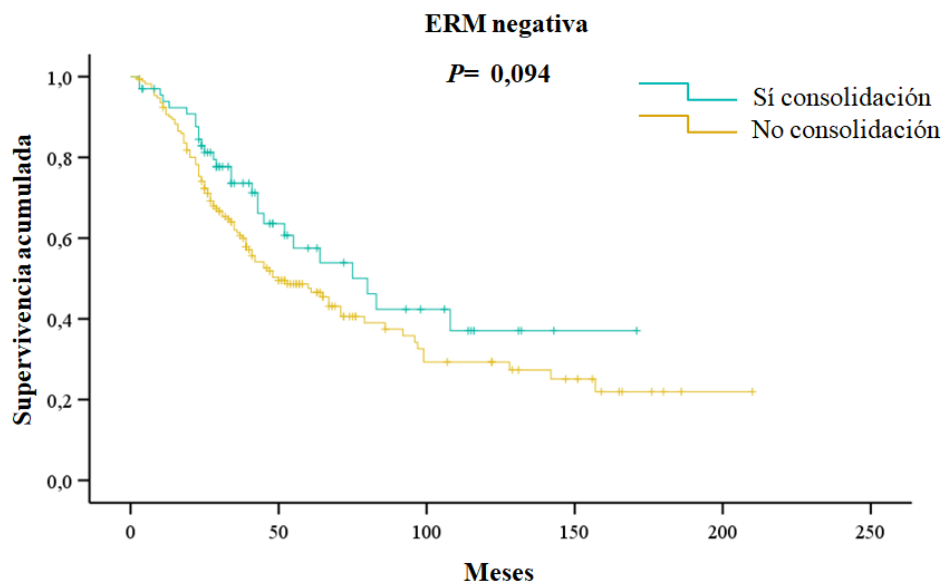


Figura 20. Impacto de la consolidación en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con ERM negativa en el producto de aféresis.
ERM=Enfermedad residual medible.

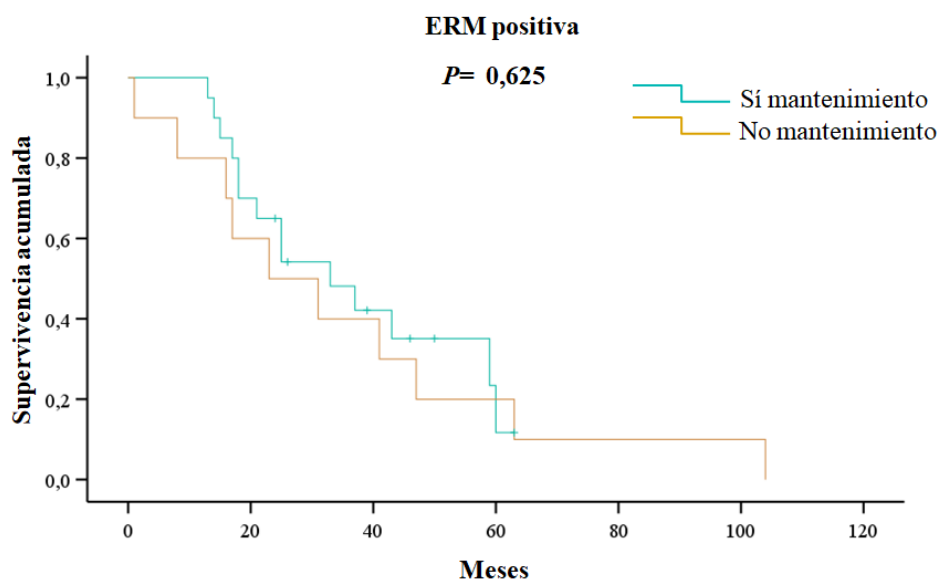


Figura 21. Impacto del mantenimiento en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con ERM positiva en el producto de aféresis.
ERM=Enfermedad residual medible.

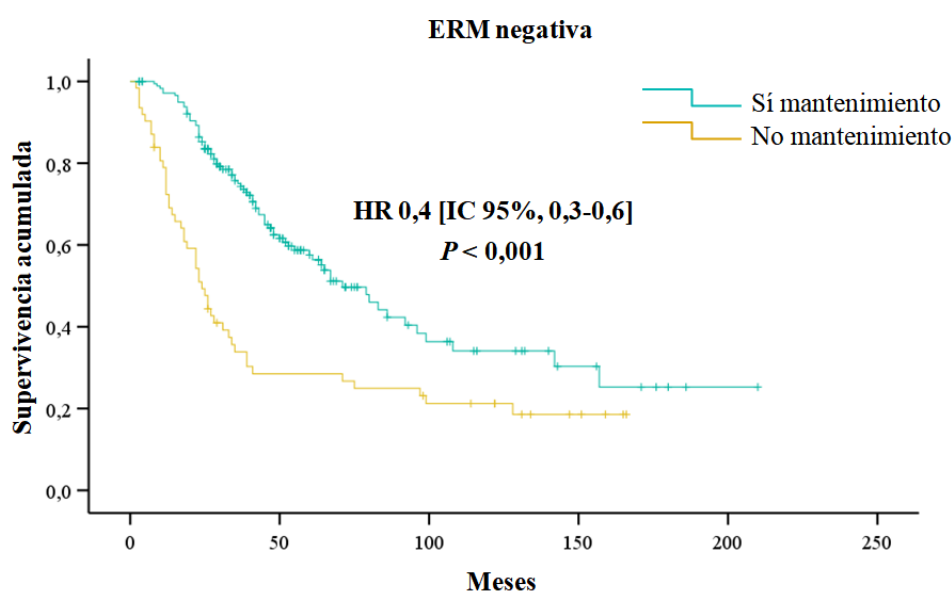


Figura 22. Impacto del mantenimiento en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con ERM negativa en el producto de aféresis.
ERM=Enfermedad residual medible.

En la tabla 11 se detallan los análisis univariante y multivariante para la SLP. En el análisis univariante se incluyeron las características basales de los pacientes (tabla 6), así como la respuesta alcanzada, el uso de nuevos fármacos en inducción, recibir consolidación y mantenimiento, y la detección de ERM en el producto de aféresis, y que por motivos de simplificación de los resultados solo han sido reflejados los que fueron significativos en dicho análisis. En el análisis multivariante solo se incluyeron las

variables estadísticamente significativas en el univariante, y se confirmó que la detección de ERM en el producto de aféresis es un factor pronóstico independiente (HR 2,4 [IC 95%, 1,2-4,5]; $P=0,010$), junto con otros factores de mal pronóstico conocidos como el alto riesgo citogenético (HR 2,8 [IC 95%, 1,7-4,7]; $P<0,001$), y el ISS-3 (HR 2,1 [IC 95%, 1,3-3,3], $P=0,003$). En cambio, recibir mantenimiento (HR 0,3 [IC 95%, 0,2-0,7]; $P<0,001$) y recibir inducción con nuevos fármacos (HR 0,4 [IC 95%, 0,2-0,7] $P=0,002$) se identificaron como factores protectores independientes para la SLP.

Tabla 11. Análisis univariante y multivariante para la supervivencia libre de progresión.

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	HR (IC 95%)	P-valor	HR (IC 95%)	P-valor
ERM	2,2 (1,4-3,3)	<0,001	2,4 (1,2-4,5)	0,010
Alto riesgo citogenético	1,8 (1,2-2,6)	0,003	2,8 (1,7-4,7)	<0,001
ISS III	1,9 (1,3-2,6)	<0,001	2,1(1,3-3,3)	0,003
Respuesta (MBRP o mejor)	0,6 (0,4-0,9)	0,034	0,7 (0,3-1,3)	0,259
Nuevos fármacos en inducción	0,7 (0,7-0,8)	<0,001	0,4 (0,2-0,7)	0,002
ECOG ≥ 2	1,3 (1,1-1,7)	0,013	1,5 (0,8-2,8)	0,163
Mantenimiento	0,4 (0,3-0,6)	<0,001	0,3 (0,2-0,5)	<0,001
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ERM=Enfermedad residual medible; Hazard ratio=HR; IC=Intervalo de confianza				

DISCUSIÓN

El presente trabajo es uno de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes con MM en el que se analiza la detección de la ERM en el producto de aféresis. La presencia de ERM positiva en el producto de CPH, detectado en cerca del 11% de nuestra cohorte, se correlacionó con una peor respuesta antes de la colecta, independientemente del tratamiento utilizado, y con menor profundidad de la respuesta postrasplante y durante el seguimiento, y se identificó como factor pronóstico independiente para la SLP (HR 2,4 [IC 95%, 1,2-4,5]; P=0,010).

La prevalencia de CP patológicas en el producto de aféresis de los pacientes de nuestro estudio fue 10,7%. Otros autores han reportado una prevalencia de ERM positiva en el producto de aféresis entre el 20 y el 36%, pero evaluados con técnicas de mayor sensibilidad como *Next Generation Flow* (NGF)³⁹⁻⁴¹. Incluso, otros estudios muestran como la detección podría ser superior al 50% si se utilizasen técnicas de biología molecular⁴².

Otro de los hallazgos de nuestro trabajo es que la detección de ERM en el producto de aféresis es independiente de las características basales de los pacientes al diagnóstico como la alta carga tumoral o el alto riesgo citogenético. Este hallazgo podría ser debido a que la aféresis se realiza tras varios ciclos de tratamiento cuando el paciente ha alcanzado al menos RP, disminuyendo el número de CP que podrían contaminar las CPH. No obstante, otros estudios sí han reportado una asociación entre ERM positiva en el producto y mayor infiltración de MO^{39,43}, mayores niveles de β_2 -microglobulina³⁹ y citogenética de alto riesgo⁴³.

Por otro lado, como se ha descrito previamente³⁹, se observó una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta alcanzada antes de la colecta y la presencia de ERM en el producto de aféresis, siendo entre 3 y 6 veces menos probable en aquellos pacientes que alcanzaron MBRP o mejor y RC o mejor, respectivamente. Además, se observó una relación inversa entre la detección de ERM en el producto y la profundidad de la respuesta alcanzada tras el trasplante y durante el seguimiento, resultados respaldados por otros estudios publicados^{39,41,43}. Sin embargo, es llamativo que no se observara una menor detección de CP patológicas en el producto de aféresis en aquellos pacientes tratados en inducción con nuevos fármacos, en contra de lo publicado por otros grupos como el MD Anderson⁴¹, probablemente resultado del

desigual tamaño muestral de los pacientes tratados con nuevos fármacos y poliquimioterapia en inducción.

Uno de los principales hallazgos del estudio, y probablemente el que mayor relevancia tiene, es la identificación de la ERM por CMF en el producto de aféresis como factor pronóstico independiente para la SLP. Sin embargo, la detección de enfermedad en las CPH que se refundirán en los pacientes con MM es controvertida desde un punto de vista clínico, ya que no es una práctica habitual y no se toma ninguna decisión clínica en base a estos resultados.

Esta controversia viene determinada por los resultados de dos ensayos clínicos en los que se demostró que el riesgo de recaída tras el TAPH era independiente de la presencia de CP patológicas en el producto de aféresis^{43,44}. En ambos estudios, se seleccionaron las células CD34+ de los productos de aféresis de los pacientes de la rama experimental, mientras que no se modificaron las CPH de aquellos que le correspondió la rama control, sin observarse ningún beneficio clínico en supervivencia^{43,44}. Sin embargo, es importante destacar, que ambos estudios fueron desarrollados en la era de la poliquimioterapia, y cuando el mantenimiento no era un estándar de tratamiento, lo que podría afectar a los resultados.

No obstante, estudios retrospectivos desarrollados en la era de los nuevos fármacos reportan resultados similares a los nuestros, y señalan que la detección de ERM en el producto de aféresis discrimina pacientes con peor SLP^{40,41}. Por ello, si nuestros hallazgos se confirmasen en series independientes o en nuevos ensayos clínicos, se podría plantear si es necesario erradicar completamente la enfermedad antes de realizar la colecta de CPH, para evitar su efecto negativo en la SLP.

La naturaleza retrospectiva junto la heterogeneidad de los tratamientos de inducción, consolidación y mantenimiento son unas de las principales limitaciones del estudio. Además, existe un desbalance entre el número de pacientes incluidos en el grupo de ERM positiva y negativa en el producto. Asimismo, no se ha tenido en cuenta la sensibilidad alcanzada por la CMF en la extrapolación de los resultados. Por ello, los resultados deben de ser confirmados en estudios independientes. Sin embargo, este trabajo se ha desarrollado en un centro de excelencia de trasplante y de referencia nacional e internacional en el diagnóstico y tratamiento del MM, lo que garantiza la fiabilidad de estos resultados.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia ERM en el producto de aféresis de nuestra serie fue del 10,7%, inferior a la reportada en otros estudios, probablemente debido a la utilización de técnicas de mayor sensibilidad.
2. La detección de ERM en el producto de aféresis no se correlacionó con biomarcadores de carga tumoral ni con el estatus citogenético de los pacientes con MM al momento del diagnóstico.
3. Ni el número de ciclos ni los diferentes esquemas empleados en la inducción han demostrado influir en la detección de ERM en el producto de aféresis de los pacientes de nuestra cohorte.
4. Una menor profundidad en la respuesta alcanzada antes de la colecta, RP o peor, se correlacionó significativamente con una mayor probabilidad de detectar ERM en el producto de aféresis.
5. La detección de ERM en el producto de aféresis mostró una correlación estadísticamente significativa con una menor profundidad de la respuesta alcanzada pretrasplante, postrasplante y a lo largo del seguimiento.
6. La detección de ERM en el producto de aféresis se confirmó como un factor pronóstico independiente para la SLP, permitiendo identificar pacientes con un pronóstico significativamente peor.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Rivas Otero B, Álvarez Álvarez B. Gammapatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso. SEMERGEN - Med Fam. Junio de 2006; 32(6):299-303.
2. Fernández RA, Conde Royo D, de Daniel Bisbe A, Encinas Rodríguez C, Fernández de Larrea C, Martínez López J, et al. HOT TOPICS: INMUNOTERAPIA EN MIELOMA MÚLTIPLE. 2023^a ed. Permanyer;
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. Agosto de 2022; 97(8):1086-107.
4. Díaz JAS, Mora AM, Zanella SÓP, Bastida MD. Mieloma múltiple, un recordatorio. 2023; 15(2):892-900.
5. Espinosa Trigo M. Nuevos tratamientos en el mieloma múltiple. 2022.
6. Arriola J, Duarte P, Fantl D, Garate G, Lopresti S, Ochoa P, et al. Gammapatias Monoclonales. Sociedad Argentina de Hematología; 2019.
7. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc. Enero de 2003; 78(1):21-33.
8. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol. Julio de 2011; 154(1):76-103.
9. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Queizán JA, Báez A, et al. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. Cancers. 2 de marzo de 2023; 15(5):1558.
10. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, Wester R, Bertsch U, Waage A, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. J Clin Oncol. 10 de octubre de 2022; 40(29):3406-18.

11. García-Sanz R, Victoria Mateos M, San Miguel JF. Mieloma múltiple. Med Clínica. Junio de 2007; 129(3):104-15.
12. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 26 de marzo de 2015; 125(13):2068-74.
13. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 16 de junio de 2016; 127(24):2955-62.
14. Rincón-Vásquez NJ, Jaramillo-Arbeláez PE, Llanos-Albornoz CM. Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. Med Lab. 1 de septiembre de 2017; 23(9-10):443-58.
15. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. Septiembre de 1975; 36(3):842-54.
16. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 20 de mayo de 2005; 23(15):3412-20.
17. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 10 de septiembre de 2015; 33(26):2863-9.
18. Aguilar Franco C, Báñez García A, Blum Domínguez A, Dávila Valls J, Escalante Barrigón F, García De Coca A, et al. Hematoguía-Mieloma. Versión 5.1. 2023;
19. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. Agosto de 2016; 17(8):e328-46.

20. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* Marzo de 2021; 32(3):309-22.
21. Hajek R. Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure. En: Hajek R, editor. *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress.* InTech; 2013.
22. Mcelwain T. HIGH-DOSE INTRAVENOUS MELPHALAN FOR PLASMA-CELL LEUKAEMIA AND MYELOMA. *The Lancet.* Octubre de 1983; 322(8354):822-4.
23. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 6 de abril de 2017; 376(14):1311-20.
24. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med.* 14 de julio de 2022; 387(2):132-47.
25. Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood.* Mayo de 1986; 67(5):1298-301.
26. Liang J, Yang Y, He P, Mandizadza OO, Zhang W, Lin S, et al. Treatment of multiple myeloma based on autologous stem cell transplant: An overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 6 de octubre de 2023; 102(40):e35456.
27. Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, Martinelli G, Cerchione C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med.* Enero de 2021; 62(4).
28. Blade J. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood.* 1 de diciembre de 2005; 106(12):3755-9.

29. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. Julio de 2019; 394(10192):29-38.
30. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2024; 390(4):301-13.
31. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA, Fraser R, Fei M, Devine SM, et al. Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2020; 38(15_suppl):8506-8506.
32. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1 de octubre de 2018; 4(10):1389.
33. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 8 de diciembre de 2020; 4(23):5988-99.
34. Elkjær LAL, Cédile O, Hansen MH, Nielsen C, Møller MB, Abildgaard N, et al. Exploration of residual disease in stem cell products from mantle cell lymphoma using next-generation sequencing. *Leuk Res Rep*. 2022; 18:100341.
35. Roerden M, Wirths S, Sökler M, Bethge WA, Vogel W, Walz JS. Impact of Mantle Cell Lymphoma Contamination of Autologous Stem Cell Grafts on Outcome after High-Dose Chemotherapy. *Cancers*. 23 de mayo de 2021; 13(11):2558.
36. Amigo M, Cañizo MD, Hernández J, Gonzalez M, Gutiérrez N, Mateos M, et al. Clonal myelodysplastic cells present in apheresis product before transplantation. *Leukemia*. 1 de septiembre de 1998; 12(9):1497-9.

37. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutierrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 1 de agosto de 2012; 97(8):1272-7.
38. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. Octubre de 2017; 31(10):2094-103.
39. Kostopoulos IV, Eleutherakis-Papaiakovou E, Rousakis P, Ntanasios-Stathopoulos I, Panteli C, Orolagos-Stavrou N, et al. Aberrant Plasma Cell Contamination of Peripheral Blood Stem Cell Autografts, Assessed by Next-Generation Flow Cytometry, Is a Negative Predictor for Deep Response Post Autologous Transplantation in Multiple Myeloma; A Prospective Study in 199 Patients. *Cancers*. 11 de agosto de 2021; 13(16):4047.
40. Pileri S, Attucci I, Pengue L, Peruzzi B, Caporale R, Bencini S, et al. P17 CLONAL PLASMA-CELLS IN STEM CELL Apheresis AS A PREDICTOR OF PROGRESSION IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS ELEGIBLE FOR AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. *HemaSphere*. 9 de mayo de 2023; 7(S2):19-19.
41. Pasvolsky O, Milton DR, Rauf M, Ghanem S, Masood A, Mohamedi AH, et al. Impact of clonal plasma cells in autografts on outcomes in high-risk multiple myeloma patients. *Blood Cancer J*. 3 de mayo de 2023; 13(1):68.
42. López-Pérez R, García-Sanz R, González D, Balanzategui A, Chillón M, Alaejos I, et al. The detection of contaminating clonal cells in apheresis products is related to response and outcome in multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Leukemia*. 1 de agosto de 2000; 14(8):1493-9.
43. Riebl V, Dold SM, Wider D, Follo M, Ihorst G, Waldschmidt JM, et al. Ten Color Multiparameter Flow Cytometry in Bone Marrow and Apheresis Products for Assessment and Outcome Prediction in Multiple Myeloma Patients. *Front Oncol*. 13 de agosto de 2021; 11:708231.

44. Bourhis JH, Bouko Y, Koscielny S, Bakkus M, Greinix H, Derigs G, et al. Relapse risk after autologous transplantation in patients with newly diagnosed myeloma is not related with infused tumor cell load and the outcome is not improved by CD34+ cell selection: long term follow-up of an EBMT phase III randomized study. *Haematologica*. 1 de agosto de 2007; 92(8):1083-90.

ANEXO 1. Informe favorable del Comité Ético.



Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 18/12/2023 CEIm Ref. 2023/12
ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

ANÁLISIS DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL EN EL PRODUCTO DE AFÉRESIS EN PACIENTES SOMETIDOS A AUTOTRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO

Código CEIm: PI 2023 11 1462 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Ana Vadillo Martín

del Servicio de Hematología

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 18 de diciembre de 2023

TURRIÓN GÓMEZ MARIA
DE LA CONCEPCIÓN -
07986126C

Firmado digitalmente por
TURRIÓN GÓMEZ MARIA DE
LA CONCEPCIÓN - 07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Luis Muñoz Bellvís (Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo)

Vicepresidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Delegado de protección de datos del CAUSA)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^a Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Bioética Asistencial); Dña. M^a del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaachea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca); Dña. Belén Vidrales Vicente (Jefa de Sección Hematología)

ANEXO 2. Evaluación de ERM en el producto de aféresis.

