



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

“FACTORES PRONOSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE SOMETIDOS A TRASPLANTE AUTOLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS”

Nombre del Autor: **Iris Liliana Gonzalez Saravia**

Nombre del Asesor: **Daniel Rubén Del Carpio Jayo.**

LIMA - PERU

2019

RESUMEN:

El tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple ha experimentado un cambio dramático en las últimas décadas con el uso de estrategias como drogas inmunomoduladoras e inhibidores de proteosoma, el Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos (TAPH), esquemas con combinación de nuevas drogas, etc. Se han estudiado series de pacientes para identificar aquellos factores modificables que puedan influir en los resultados del tratamiento, con la finalidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes, que típicamente presentan una o más recaídas en el curso de su enfermedad, considerada incurable, por lo que los resultados a largo plazo: Sobrevida Global (SG) y Sobrevida Libre de Progresión (SLP) son importantes.

En este estudio se revisaran las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH entre los años 2012-2015, se estudiarán variables demográficas (edad de diagnóstico, sexo, ECOG), de la enfermedad: Estadio clínico, Tipo de componente monoclonal, compromiso extramedular; del tratamiento: uso de regímenes basados en el inhibidor de proteosoma Bortezomib, número de líneas de tratamiento y respuesta alcanzada previas al TAPH, tipo de acondicionamiento, respuesta post TAPH, así como las distintas estrategias de mantenimiento / consolidación post TAPH. Mediante análisis uni y multivariado se identificarán las variables que influyen en la SG y SLP a los 3 años.

Este estudio no tiene antecedentes en nuestro medio, específicamente en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), reconocido como el principal centro trasplantador de precursores hematopoyéticos en nuestro país.

PROBLEMA DE INVESTIGACION:

¿Existen factores pronósticos para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a TAPH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 - 2015?

HIPÓTESIS:

Existen factores clínicos que predicen los resultados del TAPH en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

MARCO TEORICO:

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (1). Aproximadamente 88,000 nuevos casos de mieloma múltiple (MM) ocurren por año globalmente, representando el 1% de todas las neoplasias malignas y el 10% de los cánceres hematológicos. La incidencia es mayor en la séptima década de vida, con una edad media de 65 años. (2)

Los avances en la investigación de esta entidad han redefinido al MM en los últimos años, en los aspectos de diagnóstico, clasificación, estadificación de riesgo y tratamiento, así como en la definición de la respuesta a la terapia.

El diagnóstico clásico de MM requiere $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales en la médula ósea o plasmocitoma comprobado por biopsia más evidencia de daño al órgano final (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas). La definición de MM se ha ampliado recientemente para incluir un 60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea, relación de cadenas ligeras involucradas / no involucradas en suero de ≥ 100 , o más de una lesión focal en resonancia magnética de ≥ 5 mm en ausencia de daño de órgano blanco.

Esto, porque se ha observado que el MM sintomático es incurable en la mayoría de los pacientes, que experimentan una o más recaídas de la enfermedad, encontrándonos en la práctica clínica con pacientes con múltiples líneas de tratamiento, convirtiéndola en una enfermedad asociada a discapacidad y altos costos para el presupuesto de Salud de la mayoría de países en desarrollo.

De esta manera el principal objetivo es mejorar los resultados a largo plazo, es decir: la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) mientras se mantiene la calidad de vida.

Sin embargo, en las últimas dos décadas, la introducción de nuevas opciones de tratamiento ha resultado en una mejora dramática en las tasas de respuesta y la supervivencia general (SG). La combinación de un inhibidor del proteosoma y un inmunomodulador (IMiD) es el tratamiento de inducción preferido para pacientes con MM elegibles para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH) recién diagnosticados. Después de la inducción, terapia de dosis alta con TAPH es el tratamiento estándar para estos pacientes.

De esta manera los nuevos agentes (drogas inmunomoduladoras como talidomida y lenalidomida, y el inhibidor de proteosoma: bortezomib) se han convertido en componentes de la terapia de inducción estándar previa al TAPH. El régimen de inducción se administra durante 2-4 meses para lograr tasas de respuesta más profundas, aunque la duración óptima del tratamiento de inducción no está bien establecida. (3)

La combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) es una de las opciones preferidas de tratamiento de primera línea debido a su tolerabilidad y eficacia en ensayos prospectivos. Otras combinaciones de estos nuevos agentes como bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona, o bortezomib + talidomida + dexametasona han demostrado eficacia, y la elección del régimen es nuestro medio estará en función de su disponibilidad, tolerabilidad y ausencia de contraindicaciones para usar alguno de estos fármacos. (3)

Aunque con el descubrimiento de los nuevos agentes se ha puesto en tela de juicio el rol del TAPH, la mayoría de los estudios apoya el hallazgo de que TAPH temprano (como consolidación) mejora la profundidad de respuesta y SLP, pero no la SG. (4)

El TAPH se puede hacer inmediatamente después de la terapia de inducción (por ejemplo, cuatro ciclos) o puede retrasarse hasta primera recaída. En cualquier caso, las células madre deben ser recogidas tempranamente en el curso de la enfermedad para evitar fracaso en la colecta después de la exposición prolongada a lenalidomida, en caso de que esta se utilice. (3)

El melfalán en una dosis de 200 mg/m² se usa como el régimen de acondicionamiento estándar, pero en el contexto de insuficiencia renal (ClCr <60), la dosis de melfalán debe reducirse a 140 mg/m². (5)

Asimismo, el IMWG (Grupo Internacional de Trabajo de Mieloma) ha establecido 2 categorías de respuesta adicionales además de la VGPR (Muy buena Respuesta Parcial) y sCR (Respuesta completa estricta): la RC inmunofenotípica y molecular, que probablemente se conviertan en el estándar de evaluación al tratamiento en un futuro, sin embargo en la práctica clínica se siguen utilizando la sRC (Respuesta completa estricta), RC (Respuesta Completa), VGPR, RP (Respuesta parcial) o EE (Enfermedad estable - no respuesta)

De esta manera, en la práctica clínica podemos identificar diferentes factores que pueden influir los resultados a largo plazo en aquellos pacientes elegibles para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. Entre ellos podemos diferenciar los intrínsecos del paciente y su enfermedad: edad, Performance Status (ECOG), tipo de componente monoclonal: CM (Ig clonal), estadio de la enfermedad, compromiso extramedular al debut, de los relacionados con la terapéutica: esquema de inducción: con dosis alta de quimioterapia (usualmente regímenes basados en vincristina) o aquellas en las que se usan los nuevos agentes (Bortezomib), la respuesta alcanzada post inducción (pre TAPH), el número de líneas de tratamiento previas al trasplante (es decir si este se realizó de primera línea o como tratamiento de rescate posterior a la recaída), los relacionados con el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, la profundidad de la respuesta alcanzada post TAPH, el uso de terapia de mantenimiento, etc.

Es importante identificar cuáles de estos factores pueden influir positivamente o negativamente en la SG y la SLP, que son finalmente, los objetivos principales a mejorar en aquellos pacientes elegibles-

Se ha demostrado en diferentes investigaciones que al alcanzar RC/VGPR vs < VGPR existe menor riesgo de progresión o muerte, tanto post inducción, como post TAPH. La respuesta completa después del TAPH se asocia con un buen resultado a largo plazo. Así como mejores tasas de SG y SLP con nuevos agentes (6,7).

Sin embargo, un metaanálisis, no encuentra asociación entre la profundidad de la respuesta a la terapia inicial y la SG y SLP en pacientes que fueron sometidos a TAPH, la certeza de esta falta de asociación es baja, principalmente debido a una mayor heterogeneidad y un alto riesgo general de sesgo en estos resultados. Dadas las limitaciones de RC o VGPR para reflejar con precisión la supervivencia en pacientes con diagnóstico reciente de MM, los estudios prospectivos deberían incluir EMR (enfermedad mínima residual) además de los resultados de respuesta convencionales. (8)

Además, dado que el pronóstico de MM puede diferir significativamente según los antecedentes genéticos del paciente (es decir, peor pronóstico en pacientes con citogenética de alto riesgo), las investigaciones futuras también deberían centrarse en desarrollar y validar nuevos índices de fenotipos y genotipos.

Un estudio grande, fase III IFM / DFCI (Dana-Farber Cancer Institute) del 2009 ha demostrado recientemente un aumento de la SLP en pacientes que recibieron TAPH tempranamente después de la inducción con VRd en comparación con el TAPH diferido. (9)

Un estudio aleatorizado de fase III, el ensayo HOVON, también encontró una mejor SLP con TAPH inicial, así como un 24% menos de riesgo de progresión. (10)

Otro estudio demostró que TAPH en tándem beneficia a pacientes cuya enfermedad no logra RC o VGPR con el primer trasplante. (11) . En resumen, los médicos deben considerar TAPH después de cuatro ciclos de terapia de inducción en pacientes médicamente aptos.

La terapia de consolidación tiene como objetivo aumentar la profundidad de respuesta después del TAPH. Mientras que el papel del tratamiento de consolidación no ha sido minuciosamente explorado, existe evidencia de que se puede obtener una mayor tasa de RC con terapia adicional. Por lo general, consiste en un número limitado de ciclos de tratamiento, ya sea en terapia de combinación o con un segundo trasplante. (3)

La terapia de consolidación con bortezomib diseñada para profundizar y prolongar las respuestas para extender los intervalos libres de progresión se está explorando cada vez más (12).

La terapia de mantenimiento se refiere a la administración de agentes con baja toxicidad en un intento de prevenir la progresión de la enfermedad. (3) Se administra por un período prolongado de tiempo, típicamente durante al menos 12 meses, pero a menudo hasta 2-3 años o hasta que la enfermedad recaiga. La terapia de mantenimiento con talidomida se ha investigado en una serie de estudios y ha demostrado que prolonga el tiempo hasta la progresión (TPP), la SLP y la supervivencia libre de eventos, así como la SG. Sin embargo, la talidomida es poco tolerada. (13–15)

El uso de lenalidomida después del trasplante en tres grandes ensayos aleatorizados, en comparación con ninguna terapia de mantenimiento, mostró una mejoría significativa en la SLP, así como un beneficio de SG a 3 años (88 versus 80%) (16). No está definida la duración de la terapia, y existe una preocupación por un mayor riesgo de malignidades secundarias que se informaron en el brazo de lenalidomida, con una incidencia de aproximadamente 7-8% a los 3 años.

Por su puesto, la recaída temprana sigue siendo un marcador de mal pronóstico en la era actual. (17)

JUSTIFICACIÓN:

La identificación de los factores pronósticos que influyen en la SG y SLP en los pacientes con Mieloma Múltiple post TAPH a través de este estudio, permitirá entender mejor el comportamiento de esta enfermedad en diferentes contextos que son comunes en la práctica clínica: progresión y recaída post TAPH. Es posible, de encontrarse una fuerte asociación, la modificación de conductas dentro de los protocolos de manejo, que son diseñados en realidades diferentes a la nuestra. De esta manera puede optimizarse el manejo pre y post TAPH para alcanzar mejores resultados a corto y largo plazo después de este procedimiento que tiene una tasa nada despreciable de morbi-mortalidad y además una inversión alta de recursos.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN :

Objetivo General:

- Identificar los factores clínicos pronósticos relacionados con la SLP y SG en los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas de la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.

- Determinar la Sobrevida Global de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.

- Determinar la Sobrevida Libre de Progresión en los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TPH autólogo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.

- Calcular el valor predictivo de los factores clínicos (variables) sobre la Sobrevida Global de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.

- Calcular el valor predictivo de los factores clínicos (variables) sobre la Sobrevida Libre de Progresión de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TPH autólogo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2012 – 2015.
- Determinar que variables tiene un valor predictivo significativo sobre la SG y la SLP mediante el análisis de regresión logística multivariado.

MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional, analítico y retrospectivo.

Se utilizará estadística descriptiva para examinar las características demográficas y clínicas de la muestra. Las variables continuas de distribución normal se expresarán como media y desviación estándar y las de distribución asimétrica se calcularán como mediana y rango. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje.

Población:

La población diana es finita y la constituyen los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos, durante el periodo 2012 a 2015, que cumplen los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Registros de Historias clínicas de pacientes con Diagnóstico de Mieloma Múltiple sometidos a TAPH entre los años 2012-2015, vivos o muertos.

Criterios de exclusión:

- Registros incompletos, en los que no se especifiquen las variables en estudio.
- Registros de pacientes diagnosticados en Otra Institución de Salud, que no hayan sido referidos con un resumen de la historia clínica del diagnóstico y tratamiento de inducción.

Definición operacional de las variables:

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Indicadores | Tipo | Escala de medición | Valores y categorías |
|-----------------------------------|--|--|--|--------------|---------------------------|---|
| Edad | Edad cronológica | Edad cronológica en la que se realizó el diagnóstico de Mieloma Múltiple. | Edad | Cuantitativa | De intervalo | < 65 años 65-75 años >75 años |
| Sexo | Genero del paciente | Genero del paciente | Sexo | Cualitativa | categorica | Femenino Masculino |
| Estratificación de riesgo. | Durie- Salmon ISS | Estratificación de riesgo al diagnóstico según las clasificaciones de Durie – Salmon e ISS. | Hb, Calcio, creatinina, PEF suero y orina (CM en g/dL), Survey oseo/ TAC. Albumina, b2MG | Cualitativa | Ordinal | I II III IV 1 2 3 |
| ECOG | Valoración clínica del estado funcional del paciente | Escala de ECOG que fue aplicada al diagnóstico | Registro de la Escala de ECOG en Registro de Historia clínica | Cualitativa | Ordinal | 0 1 2 3 4 5 |
| Tipo de Mieloma Múltiple | Tipo de Ig Clonal | Componente monoclonal identificado en el Proteinograma electroforético en suero y/o orina, inmunofijación o dosaje de cadenas ligeras libres en suero. | Proteinograma electroforético en suero u orina, Dosaje de Cadenas ligeras libres en suero. | Cualitativa | Nominal | Ig G Ig M Ig A Ig D C. ligeras lambda C. ligeras kappa M. no secretor |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|--------------|----------|---|
| Falla Renal | Presencia de compromiso renal al diagnóstico | Aumento de la creatinina ≥ 2 mg/dL, oligo-anuria o necesidad de TRR (terapia de reemplazo renal) | Creatinina sérica | Cualitativa | Nominal | Presente Ausente |
| Plasmocitoma | Infiltración extramedular por células plasmáticas neoplásicas. | Resultado de anatomía patológica de Plasmocitoma comprobado por biopsia. | Resultado de anatomía patológica | Cualitativa | Nominal | Presente Ausente |
| Tratamiento de inducción | Esquema terapéutico administrado en la inducción. | Esquema(s) de inducción utilizado en la primera línea, hasta el TAPH. | Registros en Historia Clínica. | Cualitativa | Nominal | Esquema terapéutico que incluye bortezomib. Esquema que no incluye bortezomib. |
| Número de líneas de tratamiento | Numero de esquemas terapéuticos previos al TAPH | Numero de esquemas de tratamiento (conjunto de ciclos) diferentes, utilizados hasta el TAPH. | Registros en Historia Clínica. | Cuantitativa | Discreta | 1, 2, 3, 4, 5... |
| Tipo de TAPH | Trasplante consolidativo o de rescate | -Trasplante consolidativo: Posterior a los esquemas de inducción. -Trasplante de rescate: Posterior a la recaída, y la reinducción. | Registro en historia clínica. | Cualitativa | Nominal | TAPH de consolidación. TAPH de rescate. |
| Respuesta pre TAPH | Respuesta alcanzada previo al TPH | -RC estricta: sRC Cumple criterios de Respuesta Completa (RC) más: Ratio de cadenas ligeras libres (FLC) normal. Ausencia de células clonales en médula ósea por | Proteinograma electroforético Inmunofijación Dosaje de FLC. Mielograma | Cualitativa | Ordinal | RCs RC VGPR RP |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | <p>inmunohistoquímica o inmunofluorescencia -RC: Inmunofijación negativa en suero y orina y Desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos y Número de células plasmáticas en médula ósea $\leq 5\%$</p> <p>RESPUESTA PARCIAL MUY BUENA (very good partial response, VGPR) CM detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis o Reducción del 90% o mayor del componente monoclonal sérico más un nivel de componente monoclonal en orina < 100 mg/24 horas</p> <p>-RESPUESTA PARCIAL (RP) Reducción $\geq 50\%$ del componente monoclonal en suero y reducción del componente monoclonal en orina de 24 horas $\geq 90\%$ o < 200 mg/24 horas.</p> <p>Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible, d se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de FLC (antes y después) en</p> | <p>Biopsia de hueso</p> <p>Biopsia de plasmocitoma</p> | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|---|---|-------------|---------|--|
| | | <p>sustitución del criterio de componente monoclonal.</p> <p>Si el componente monoclonal en suero y orina no es medible, y FLC tampoco es medible, se requiere una disminución $\geq 50\%$ de células plasmáticas, si el valor basal fue $\geq 30\%$ en médula ósea, en sustitución del criterio de componente monoclonal.</p> <p>Además, si existían plasmocitomas, se requiere una reducción $\geq 50\%$ de su tamaño.</p> | | | | |
| Acondicionamiento con Melfalán | Dosis de Melfalán utilizada como Quimioterapia de altas dosis previo al rescate con PH | <p>Melfalán -200: Se utilizó la dosis de Melfalán 200 mg/m²</p> <p>Melfalán-140: Se utilizó la dosis de Melfalán 140 mg/m²</p> | Registros de la historia clínica | Cualitativa | Nominal | Mel – 200 Mel -140 |
| Respuesta alcanzada post TAPH | Respuesta alcanzada a los 3 meses del TAPH | <p>Los mismos mencionados en la respuesta pre- TAPH más:</p> <p>-ENFERMEDAD ESTABLE (EE)</p> <p>No cumple criterios de respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial o enfermedad progresiva</p> <p>-ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP)</p> <p>Requiere uno o más de los siguientes:</p> <p>Incremento de $\geq 25\%$ del valor basal en</p> | <p>Proteinograma electroforético</p> <p>Inmunofijación</p> <p>Dosaje de FLC.</p> <p>Mielograma</p> <p>Biopsia de plasmocitoma</p> | Cualitativa | Ordinal | EE RCs RC VGPR RP EP RECAIDA CLINICA |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Componente monoclonal en suero y/o (el incremento absoluto debería ser ≥ 0.5 g/dl) - Componente monoclonal en orina y/o (el incremento absoluto debería ser ≥ 200 mg/24h) - Sólo en pacientes sin niveles de proteína monoclonal en suero y orina: la diferencia entre el nivel de FLC. El valor absoluto debería ser > 10 mg/dl - Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea: el valor absoluto deberá ser $\geq 10\%$ - Claro desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o claro incremento en el tamaño de las lesiones óseas existentes o de los plasmocitomas. - Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido > 11.5 mg/del ó 2.65 mmol/l) que pueda ser atribuido únicamente a la enfermedad <p>-RECAIDA CLINICA</p> <p>Requiere uno o más de los siguientes:</p> <p>Los indicadores directos de incremento de la enfermedad y/o disfunción de órganos (CRAB)</p> | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|

| | | | | | | |
|---|---|---|-----------------------------------|--------------|-----------|--------------------------------------|
| | | <p>1. Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas.</p> <p>2. Incremento en el tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas, definido como un aumento del 50% (y al menos 1 cm.) medido seriadamente por la suma de productos de los diámetros de la lesión medida.</p> <p>3. Hipercalcemia (>11.5 mg/dl) (2.65 mmol/l)</p> <p>4. Descenso de la cifra de hemoglobina de \geq 2g/dl (1.25 mmol/l)</p> <p>5. Creatinina sérica de 2 mg/dl o más (177μmol/l o más)</p> | | | | |
| Mantenimiento con talidomida/ lenalidomida | Administración de talidomida/ lenalidomida post TAPH, antes de la progresión. | Administración de lenalidomida post TAPH, antes de la progresión. | Registros en la historia clínica. | Cualitativa | Nominal | Mantenimiento. Sin mantenimiento. |
| Tiempo para la recaída / progresión | Tiempo transcurrido desde el TAPH hasta la recaída. | <p>Meses transcurridos desde el TAPH hasta la aparición de uno o más de los siguientes:</p> <p>Reaparición de la proteína monoclonal en orina o suero por inmunofijación o electroforesis.</p> <p>Desarrollo de \geq 5% de células plasmáticas en médula ósea</p> | Registros en la historia clínica. | Cuantitativa | Continuas | 1,2,3,4,5,6 ... |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | Aparición de cualquier otro signo de progresión. | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|

Procedimientos y técnicas:

Se utilizará la base de datos de Excel de la Unidad de Trasplante de Medula Ósea (8C- Trasplante Autólogo de medula ósea) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para seleccionar a los pacientes con Diagnóstico de Mieloma Múltiple trasplantados entre los años 2012-2015.

Una vez identificados a los pacientes por nombre y número de seguro social, se solicitarán las historias clínicas al Registro de historias Clínicas en grupos de 3 historias por día, 3 veces por semana, para llegar la ficha de recolección de datos (Anexo 1) allí mismo.

Se llenarán las hojas de recolección de datos, posteriormente, estas serán procesadas y vaciadas al programa SPSS 12.0, finalmente se realizará el análisis estadístico señalado previamente.

Plan de análisis:

El método de Kaplan -Meier se utilizará para evaluar la supervivencia y el test de Long Rank para evaluar sus diferencias con intervalos de confianza al 95%.

Se realizará análisis univariante y posteriormente se ajustará mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox (análisis multivariante). La significación estadística se considerará cuando exista una $p < 0.05$. Los cálculos se realizarán con el programa estadístico SPSS versión 12.0 en castellano.

Aspectos éticos:

El presente proyecto de investigación fue aprobado por la comisión de ética de la unidad de investigación del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y contempla en todo momento de su ejecución el principio de confidencialidad.

**TABLA DE PRESUPUESTO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
SEGÚN RUBRO**

| Nº | Clasificador de Gasto | Descripción del Bien o servicio | Unidad de Medida | Cantidad | Costo Unitario | Total (S/.) |
|-----------|------------------------------|--|-------------------------|-----------------|------------------------|--------------------|
| 1 | Material de escritorio | Papel bond de 75 g. marca El Parque | hojas | 500 | 0.04 | 15 |
| 2 | | Lapicero tinto seca azul, marca Faber Castell | lapicero | 10 | 0.5 | 5 |
| 3 | | Lapicero tinta seca roja, marca Faber Castell | lapicero | 5 | 0.5 | 2.5 |
| 4 | | Lápiz MONGOL N2 triangular | lapiz | 5 | 0.5 | 2.5 |
| 5 | | Folder con faster de plástico, marca Artesco | folder | 5 | 1 | 5 |
| 6 | | Perforador mediano, marca Artesco | perforador | 1 | 2.5 | 2.5 |
| 7 | | Grapas para engrapador mediano, marca Artesco | caja | 1 | 3 | 3 |
| 8 | | Lápiz corrector de tinta, marca Paper Mate, x 7ml | Lapiz corrector | 2 | 3.5 | 7 |
| 9 | | Laptop Lenovo IdeaPad Z4070 Intel Core i5-4210U 1.70GHz, RAM 8GB | Laptop | 1 | Propiedad de la autora | |
| 10 | | Impresora Multifuncional Epson L355 con Tanque de Tinta | Impresora | 1 | Propiedad de la autora | |
| 11 | | Tinta Negra para EPSON L200/L350/L210/L355 - T664120. | Cartucho | 1 | 55 | 55 |

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* julio de 2016;91(7):719-34.
2. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 14 de mayo de 2015;125(20):3076-84.
3. Raza S, Safyan RA, Rosenbaum E, Bowman AS, Lentzsch S. Optimizing current and emerging therapies in multiple myeloma: a guide for the hematologist. *Ther Adv Hematol.* :16.
4. Mohty M, Harousseau J-L. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica.* marzo de 2014;99(3):408-16.
5. Abidi MH, Agarwal R, Ayash L, Deol A, Al-Kadhimi Z, Abrams J, et al. Melphalan 180 mg/m² can be safely administered as conditioning regimen before an autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma patients with creatinine clearance 60 mL/min/1.73 m² or lower with use of palifermin for cytoprotection: results of a phase I trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* septiembre de 2012;18(9):1455-61.
6. van de Velde H, Londhe A, Ataman O, Johns HL, Hill S, Landers E, et al. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol.* marzo de 2017;98(3):269-79.
7. KUMAR L, BOYA RR, PAI R, HARISH P, MOOKERJEE A, SAINATH B, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Long-term results. *Natl Med J INDIA.* 2016;29(4):8.
8. Mainou M, Madenidou A-V, Liakos A, Paschos P, Karagiannis T, Bekiari E, et al. Association between response rates and survival outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma. A systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Haematol.* junio de 2017;98(6):563-8.
9. Paper: Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) [Internet]. [citado 15 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper78452.html>
10. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): A randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial).: *Journal of Clinical Oncology: Vol 34, No 15_suppl* [Internet]. [citado 15 de marzo de 2018]. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8000

11. Byrne M, Salmasinia D, Leather H, Cogle CR, Davis A, Hsu JW, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma Patients Based on Response to Their First Transplant—A Prospective Phase II Study. *Clin Med Insights Oncol*. 3 de septiembre de 2014;8:101-5.
12. Einsele H, Knop S, Vogel M, Müller J, Kropff M, Metzner B, et al. Response-adapted consolidation with bortezomib after ASCT improves progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. junio de 2017;31(6):1463-6.
13. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479421>
14. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 15 de octubre de 2008;112(8):3115-21.
15. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 9 de marzo de 2006;354(10):1021-30.
16. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 10 de mayo de 2012;366(19):1770-81.
17. Majithia N, Rajkumar SV, Lacy MQ, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia*. noviembre de 2016;30(11):2208-13.

Cronograma de actividades para el desarrollo del proyecto de investigación

| Actividades | Octubre 2017 | Noviembre 2017 | Diciemb 2017 | Enero 2018 | Febrero 2018 | Marzo 2018 | Abril 2018 | Mayo 2018 | Junio 2018 | Julio 2018 | Agosto 2018 | Setiembr 2018 | Octubre 2018 | Noviembre 2018 | Diciembr 2018 | Enero 2019 | Febrero 2019 | Marzo 2019 | Abril 2019 | Mayo 2019 | Junio 2019 | Julio 2019 | |
|-----------------------------|--------------|----------------|--------------|------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|---------------|--------------|----------------|---------------|------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|--|
| Diseño de la investigación | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Búsqueda bibliográfica | X | X | X | X | X | X | XX | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Proyecto de investigación | | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Registro del proyecto | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revision UPCH | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión HNERM | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ejecución | | | | | | | | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| Procesamiento de resultados | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | | | | | |
| Informe Final | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | | | | |
| Sustentacion | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | |
| Publicación | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | | | | | |

| Anexo 1: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: Factores Pronósticos para SG Y SLP en MM post TAPH (2012-2015) HNERM | | | | | | |
|---|-------------------------------|---------|------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| FILIACION | | | | | | |
| NOMBRE: | | | | | Autogenerado: | |
| EDAD: | <65 | 65-75 | > 75 | SEXO: | FEMENIN O | MASCULIN O |
| Comorbilidades: | | | | | | |
| DATOS DE LA ENFERMEDAD AL DIAGNOSTICO | | | | | | |
| Diagnostico Clínico (como se registra en HC) | | | | | | |
| Fecha de diagnóstico: | | | | Institución: | | |
| Estadio Clínico Durie-Salmon | | | I A | II B | III | IV |
| ISS | | | 1 | 2 | 3 | |
| Tipo de CM | G | M | A | D | | |
| Cadenas Ligeras | | | kappa | lambda | NO SECRETOR | |
| ECOG | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Falla renal | SI | NO | TRR: | SI | NO | |
| Plasmocitoma | SI | NO | UBICACIÓN: | | | |
| Lesiones óseas | COLUMN A | CADERA | OTROS: | | | |
| Compromiso neurológico | SI | NO | CIRUGIA: | SI | NO | |
| TRATAMIENTO DE INDUCCION | | | | | | |
| Fecha | ESQUEMA SIN BORTEZOMIB | | | ESQUEMA CON BORTEZOMIB | | |
| | N° ciclos: | Rpta: | | N° ciclos: | Rpta: | |
| | N° ciclos: | Rpta: | | N° ciclos: | Rpta: | |
| | N° ciclos: | Rpta: | | N° ciclos: | Rpta: | |
| | N° ciclos: | Rpta: | | N° ciclos: | Rpta: | |
| | N° ciclos: | Rpta: | | N° ciclos: | Rpta: | |
| RECIBIO RT LOCALIZADA: SI NO | | | | | | |
| DOSIS: | | CICLOS: | | D. Total | | |
| NUMERO DE LINEAS DE TRATAMIENTO | | | 1 | 2 | 3 | >4 |
| RESPUESTA PRE TAPH | RC o sRC | VGPR | RP | Fecha: | | |
| TAPH | | | | | | |
| Fecha de colecta | | | Dosis: | | | |
| Acondicionamiento | | | MEL -200 | MEL-140 | Fecha: | |

| | | | | | | |
|---|---------|----------|---------------------|--------------|----|--|
| FECHA DE TRASPLANTE | | | Fecha prendimiento: | | | |
| Intercurrencias | | | | | | |
| Mantenimiento -R | SI | NO | | | | |
| | INICIO: | | FIN: | | | |
| Observaciones: | | | | | | |
| | | | | | | |
| RESULTADOS | | | | | | |
| RESPUESTA 1 MES | EE | RC o sRC | VGPR | RP | EP | |
| RESPUESTA 2 MESES | EE | RC o sRC | VGPR | RP | EP | |
| RESPUESTA 3 MESES | EE | RC o sRC | VGPR | RP | EP | |
| | | | | | | |
| TIEMPO PARA LA RECAIDA (EN MESES DESPUES DEL TAPH) | | | Fecha: | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| RESCATE: | QT | | 2do TAPH | | | |
| Esquema | | | Fecha: | | | |
| Ciclos | | | Resultados: | | | |
| TIEMPO PARA LA MUERTE POR CUALQUIER CAUSA | | | | VIVE: | | |
| ULTIMA EVALUACION: | | | | | | |
| | | | | | | |

Fecha de LLENADO:

Responsable: