

Predicción del riesgo de mortalidad en trasplante autólogo hematopoyético. Índice del GATMO

Prediction of mortality risk in autologous hematopoietic transplantation. GATMO score

Berro M¹, Arbelbide JA², Rivas MM¹, Basquiera AL², Ferini G², Vitriu A³, Foncuberta C³, Fernández Escobar N⁴, Requejo A⁴⁻⁵, Milovic V⁵, Yantorno S⁶, Szelagowsky M⁶, Martínez Rolon⁷ J, Bentolila G⁷, García JJ⁸, García PA⁸, Caeiro G⁸, Castro M⁹, Jaimovich G⁹, Palmer S¹⁰, Bullorsky E¹⁰, Saslavsky M¹¹, Duarte P¹², Cerutti A¹³, Jarchum G¹⁴, Rizzi ML¹⁴, Trucco J¹, Bet L¹, Tisi Baña F¹, Kusminsky G¹. En representación del GATMO.

Afiliaciones: ¹Hospital Universitario Austral, ²Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Instituto Alexander Fleming, ⁴Fundación Favaloro, ⁵Hospital Alemán, ⁶Hospital Italiano La Plata, ⁷FUNDALEU, ⁸Hospital Privado de Córdoba, ⁹Sanatorio Anchorena, ¹⁰Hospital Británico Bs As, ¹¹CETRAMOR, ¹²CEMIC, ¹³Sanatorio Británico, Rosario, ¹⁴Sanatorio Allende, Córdoba. GATMO (Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea).

berromariano@hotmail.com

Trabajo presentado en el marco del "1^{er} Congreso de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas / 2^{do} Congreso del LABMT"

Fecha recepción: 29/11/2017
Fecha aprobación: 28/12/2017



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 3: 274-280
Septiembre - Diciembre 2017

Palabras claves: trasplante autólogo, mortalidad, factores de riesgo.

Keywords: autologous transplant, mortality, risk factors.

Resumen

Introducción. Existen en la literatura distintos estudios que han intentado predecir la mortalidad luego del trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH). El más utilizado hasta el presente es el índice de comorbilidades HCT-CI. No hay una herramienta de uso en la práctica diaria que combine diferentes aspectos más allá de las comorbilidades.

Objetivo. Desarrollar un nuevo índice que combine las comorbilidades junto con otros factores clínicos y analizar su impacto en la mortalidad libre de enfermedad (MLE) y sobrevida global (SG) en una cohorte de TACPH de Argentina. Como objeti-

vo secundario evaluar la asociación con eventos de morbilidad temprana (ARM, shock y diálisis).

Materiales y métodos. Analizamos de manera retrospectiva 2068 historias clínicas de pacientes adultos que recibieron un TACPH en nuestros centros desde enero/2000 y abril/2017 debido a mieloma múltiple o linfomas. Comparamos la MLE y recaída con IC (test de Gray), la SG con *log-rank* (Kaplan-Meier); para los análisis multivariados (AMV) utilizamos *Fine-gray* para los eventos con riesgo competitivo. Incluimos en el índice todos los factores que resultaron significativos en el análisis multivariado para MLE y asignamos 1 punto para

aquellos factores cuyo *hazard ratio* fue menor de 3.5 y 2 puntos si el HR fue ≥ 3.5 .

Resultados. La edad media fue de 51 años (rango 15-75); 59% fueron masculinos, 52% la patología de base era mieloma múltiple, 30% linfoma no Hodgkin y 18% linfoma de Hodgkin. Cincuenta y tres por ciento se encontraba en RC, 44% en RP y 3% con enfermedad estable/progresada; 13% recibió 3 o más líneas de tratamiento quimioterapéutico previo al trasplante (severamente pre-tratados). Con respecto a las comorbilidades, 58% tuvo un HCT-CI de riesgo bajo (puntaje 0), 29% intermedio (1-2) y 13% riesgo alto (≥ 3). La media de seguimiento fue de 1.9 años (rango 100 días-14 años). La MLE temprana (día 100) fue del 3,1%, a largo plazo (1-3 años) de 4,7-5,8% y la SG (1-5 años) 89-66%.

Luego del AMV los factores de riesgo que mostraron una asociación significativa independiente para la MLE y fueron incluidos en el índice fueron: género masculino (1 punto), edad 55-64 años (1 punto), ≥ 65 años (2 puntos), HCT-CI ≥ 3 (1 punto), linfoma de Hodgkin (1 punto) y linfoma no Hodgkin (2 puntos). El *hazard ratio* para MLE mostró un incremen-

to proporcional con el puntaje. Los pacientes fueron agrupados como riesgo bajo (RB) con un puntaje 0-1 (686, 33%), riesgo intermedio (RI) puntaje 2-3 (1109, 53%), riesgo alto (RA) puntaje 4 (198, 10%) y riesgo muy alto (RMA) ≥ 5 (75, 4%). El puntaje tuvo un impacto significativo en la MLE temprana (día 100: 1.5% vs 2,4% vs 7,6% vs. 17.6% para RB, RI, RA y RMA respectivamente), MLE a largo plazo (1-3 años 1,8-2,3% vs. 3,8-4,9% vs. 11,7-14,5% vs. 25,0-27,4%, respectivamente, $p < 0.00001$) y en la SG (1-5 años 94-73% vs. 89-64% vs. 76-47% vs. 65-52% respectivamente, $p < 0.00001$). Todos los eventos tempranos de morbilidad tuvieron un incremento proporcional con el puntaje. No se encontró asociación con la tasa de recaída.

Conclusiones. En una cohorte de más de 2000 TACP realizados en Argentina, desarrollamos un nuevo índice que se asocia significativamente con la SG a largo plazo debido a un incremento de la MLE. Esta herramienta puede ayudar a ajustar la dosis de los acondicionamientos y a seleccionar qué pacientes pueden ser candidatos a programas de trasplante autólogo ambulatorio.

Abstract

Background. There have been several efforts to predict mortality after autologous stem cell transplantation (ASCT), like the Hematopoietic Stem Cell Transplant Comorbidity Index (HCT-CI), described by Sorror for allogeneic HSCT. This index has demonstrated its value in ASCT by several groups including us. Nowadays, there is no valid score in the setting of ASCT applicable to the clinical practice combining comorbidities with other patient characteristics.

Aims. To describe a comprehensive score including comorbidities with other clinical factors and analyze the impact of this score in non-relapse mortality (NRM), overall survival (OS) and early morbidity end-points (mechanical ventilation, shock or dialysis) after ASCT in a large cohort of patients transplanted in Argentina.

Methods. We retrospectively reviewed data of 2068 adult patients who received an ASCT in our centers

(01/2000-04/2017) for multiple myeloma or lymphoma. We compared NRM and relapse with Grey test, OS with Kaplan Meyer and long term multivariate analysis (MVA) for NRM with fine-Gray regression. All the factors remaining significant after MVA for NRM were included in the score, and were assigned a value of 1 if the hazard ratio was < 3.5 , or 2 if the HR was ≥ 3.5 .

Results. Mean age was 51 years; 59% were male, 52% had multiple myeloma (MM), 30% non-Hodgkin lymphoma (NHL) and 18% Hodgkin lymphoma (HL). Fifty-three percent were in CR, 44% in PR and 3% SD/PD; 13% received three or more chemotherapy lines before transplant (heavily pre-treated). Regarding comorbidities, 58% had HCT-CI 0, 29% 1-2 and 13% ≥ 3 . Median follow up was 1.1 years (range 100 days-14 years). Early NRM (day 100) was 3.1%, 1-3 years was 4.7-5.8% and OS (1-5 years) was 89-66%. On MVA risk factors showing an independent significant impact with NRM were:

male patients (1 point), age 55-64 (1 point), ≥ 65 years (2 points), HCT-CI ≥ 3 (1 point), HL (1 point) and NHL (2 points). The hazard ratio for NRM increased proportionally with the score. Patients were grouped as low risk (LR) with a score 0-1 (686, 33%), intermediate risk (IR) score 2-3 (1109, 53%), high risk (HR) score 4 (198, 10%) and very high risk (VHR) score ≥ 5 (4%). The score was associated with a progressive increase in all the early morbidity end-points. Moreover, the score was significantly associated with early NRM (day 100: 1.5% vs 2.4% vs 7.6% vs. 17.6%) as well as long term (1-3 years 1.8-

2.3% vs. 3.8-4.9% vs. 11.7-14.5% vs. 25.0-27.4% respectively, $p < 0.0001$; hazard ratio, 95% CI, ref LR: 2.2, 1.2-3.9; 6.4, 3.3-12.4; 14.0, 6.9-28.2) and OS (1-5 years 94-73% vs. 89-75% vs. 76-47% vs. 65-52% respectively, $p < 0.0001$; hazard ratio, 95% CI, ref LR: 1.4, 1.1-1.8; 2.5, 1.8-3.6; 3.9, 2.6-6.1).

Conclusions. We describe a novel score predicting NRM and OS in a large cohort of more than 2000 autologous transplants performed in Argentina. This tool can serve for tailoring conditioning regimens or defining risk for outpatient transplant programs.

Introducción.

El trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH) es la modalidad terapéutica estándar para muchas patologías oncohematológicas⁽¹⁻³⁾. Si bien la mortalidad asociada a este procedimiento es significativamente menor que la del trasplante alogénico, éste sigue siendo un problema considerable⁽⁴⁻⁶⁾.

Existen en la literatura distintos estudios que han intentado predecir la mortalidad luego del trasplante autólogo⁽⁷⁻⁹⁾, pero posiblemente el único índice que evalúa la mortalidad del TACPH independientemente del diagnóstico de base sea el HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*)⁽¹⁰⁾. Este índice de comorbilidades, desarrollado para trasplante alogénico, ha demostrado su utilidad en el trasplante autólogo, incluyendo nuestra experiencia^(6,11-13). No hay una herramienta de uso en la práctica actual que combine diferentes aspectos clínicos más allá de las comorbilidades.

El objetivo de este estudio es el de desarrollar un índice que combine las comorbilidades junto con otros factores clínicos y analizar su impacto en la mortalidad libre de enfermedad (MLE) y supervivencia global (SG) en una cohorte de TACPH de Argentina. El objetivo secundario es evaluar la asociación del índice en la morbilidad temprana (necesidad de ARM, shock, diálisis).

Materiales y métodos.

Analizamos de manera retrospectiva los datos de 2068 TACPH de pacientes adultos realizados en nuestros centros desde enero/2000 hasta abril/2017 debido a mieloma múltiple (MM) o linfomas (LH o LNH). La media de seguimiento fue de 1.9 años

(rango 100 días-14 años) Las variables recolectadas fueron edad, género, enfermedad, líneas de tratamiento previo (considerándose como severamente pre-tratados ≥ 3 líneas de quimioterapia), status pre-trasplante (RC, RP o EE/EP), acondicionamiento, celularidad infundida (considerándose baja $\leq 3 \times 10^6/\text{kg}$) e índice HCT-CI.

La incidencia de eventos de morbilidad temprana (ARM, shock y diálisis) se comparó con Chi2, mientras que la MLE y recaída con incidencia acumulada (test de Grey) y la SG con *log-rank* (Kaplan-Meier). Para los análisis multivariados (AMV) utilizamos *Fine-gray* para los eventos con riesgo competitivo, incluyéndose aquellos factores que en el univariado tuvieron una $p < 0.2$. La variable edad se analizó con puntos de cortes cada 10 años (15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y ≥ 65 años). Tras el primer AMV para MLE, se excluyeron aquellas variables que no mostraron un impacto independiente. Finalmente incluimos en el índice todos los factores que resultaron significativos tras el segundo AMV (*forward stepwise*) y asignamos 1 punto para aquellos factores cuyo *hazard ratio* (HR) fue menor de 3.5 y 2 puntos si el HR fue ≥ 3.5 . Se excluyó del índice factores dependientes del centro (acondicionamiento).

Resultados.

Las características principales de la cohorte están descritas en la **Tabla 1**. La MLE temprana (día 100) fue del 3.1%, a largo plazo (1 y 3 años) de 4.7 y 5.8% y la SG (1 y 5 años) 89 y 66%. Inicialmente fueron incluidos en el AMV para MLE la edad (los < 55 años tuvieron MLE similar, y se observaron aumentos proporcionales para los rangos 55-64 y ≥ 65

años respectivamente), género, HCT-CI (0, 1-2 y ≥ 3), enfermedad de base (MM, LH y LNH), líneas de quimioterapia (severamente pre-tratado vs. resto) y status pre-trasplante (EE/EP vs otros). Finalmente los factores de riesgo que mostraron un impacto sig-

nificativo independiente para la MLE e incluidos en el índice fueron: género masculino (1 punto), edad 55-64 años (1 punto), ≥ 65 años (2 puntos), HCT-CI ≥ 3 (1 punto) y linfoma de Hodgkin (1 punto) y linfoma no Hodgkin (2 puntos) (**Tabla 2**).

Tabla 1. Características de la cohorte (N 2068)

		N (%)
Edad, media 50.79 años (rango 15-75 años)	<55 años	1067 (52)
	55-64 años	685 (33)
	≥ 65 años	316 (15)
Género	Masculino	1211 (59)
	Femenino	857 (41)
Enfermedad	Mieloma múltiple	1069 (52)
	Linfoma de Hodgkin	382 (18)
	Linfoma no Hodgkin	617 (30)
Líneas de quimioterapia pre-trasplante	1 línea	955 (46)
	2 líneas	838 (41)
	≥ 3 líneas	275 (13)
Status pre-trasplante	Remisión completa	972 (53)
	Remisión parcial	812 (44)
	Enferm. estable-progresada	43 (3)
	Dato faltante	241
Índice HCT-CI	Bajo riesgo (0)	1207 (58)
	Riesgo intermedio (1-2)	605 (29)
	Alto riesgo (≥ 3)	256 (13)
Celularidad infundida	$< 3 \times 10.6/\text{kg}$	539 (26)
	$\geq 3 \times 10.6/\text{kg}$	1147 (63)
	Dato faltante	102

Tabla 2. Análisis multivariado de mortalidad libre de enfermedad

	<i>Valor P</i>	HR	IC 95%	
			Menor	Mayor
Edad pacientes	<55 años	ref		
	55-64 años	<0.001	2.68	1.62 4.41
	≥ 65 años	<0.001	4.53	2.64 7.77
Género masculino	0.01	1.68	1.09	2.58
Patologías	MM	ref		
	LH	<0.001	3.43	1.82 6.44
	LNH	<0.001	3.69	2.38 5.72
HCT.CI AR	0.006	1.96	1.21	3.17

Quedaron excluidos líneas de quimioterapia y status, y HCT-CI 1-2 fue colapsado con HCT-CI 0.

El *hazard ratio* para MLE mostró un incremento proporcional con el índice (ref 0: puntaje 1 1.4, puntaje 2 1.9, puntaje 3 4.3, puntaje 4 8.5, puntaje 5 16.8 y puntaje 6 30). En función de estos HR los pacientes fueron agrupados como riesgo bajo (RB) puntaje 0-1 (686 pacientes, 33%), riesgo intermedio (RI) puntaje 2-3 (1109 pacientes, 53%), riesgo alto (RA) puntaje 4 (198 pacientes, 10%) y riesgo muy

alto (RMA) puntaje ≥ 5 (75 pacientes, 4%).

Agrupando a los pacientes en estos cuatro grupos de riesgo, el análisis de los eventos tempranos (dentro del día 100) demostró un asociación progresiva del índice sobre la necesidad de ARM (2.9% vs. 4.9% vs. 19.6% vs. 22.7%, $p < 0,0001$), vasopresores (1.9% vs. 5.1% vs. 9.1% vs. 18.7%, $p < 0,0001$) y de diálisis (1.0% vs. 2.1% vs. 4.0% vs. 5.3%, $p < 0,01$) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Impacto del índice del GATMO en la morbilidad y mortalidad temprana (día 100) post trasplante autólogo.

	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Riesgo muy alto	P (univ)
Eventos (%)					
MLE	1.5	2.4	7.6	16.0	<0.0001
ARM	2.9	4.9	10.6	22.7	<0.0001
Shock	1.9	5.1	9.1	18.7	<0.0001
Diálisis	1.0	2.1	4.0	5.3	<0.01
Morbi-mortalidad	3.9	6.9	14.1	28.0	<0.0001

Abreviaturas. ARM: asistencia respiratoria mecánica

De la misma manera se tradujo en un incremento de la MLE al día 100 (1.5% vs 2.4% vs 7.6 vs. 17.6%) (Tabla 3) y a largo plazo (1-3 años 1.8-2.3% vs. 3.8-4.9% vs. 11.7-14.5% vs. 25.0-27.4%, respectivamente, $p < 0.00001$; HR, IC 95% ref. RB: RI 2.2, 1.2-3.9; RA 6.4, 3.3-12.2; RMA 14, 6.9-28.2) (**Figura 1**).

Finalmente el índice se asoció significativamente con la SG (1-5 años 94-73% vs. 89-64% vs. 76-48% vs. 65-52% respectivamente, $p < 0.00001$; HR, IC 95% ref. RB: RI 1.4, 1.1-1.8, RA 2.5, 1.8-3.6; RMA 3.9, 2.6-6.1) (**Figura 2**). No se encontró asociación con la tasa de recaída.

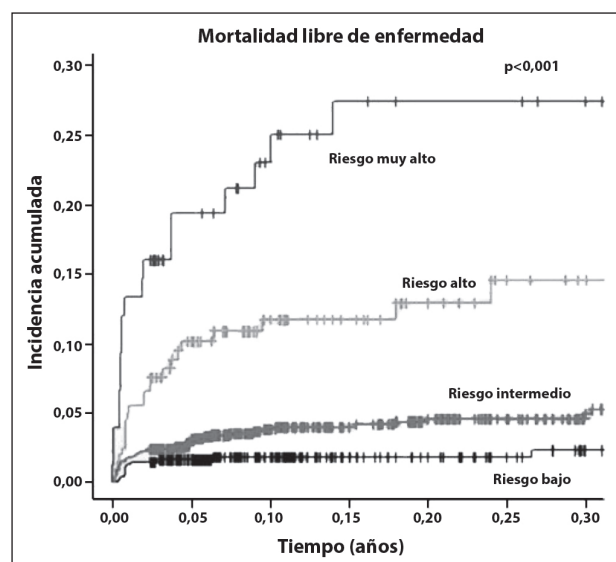


Figura 1. Curvas de incidencia acumulada de MLE en función del índice del GATMO.

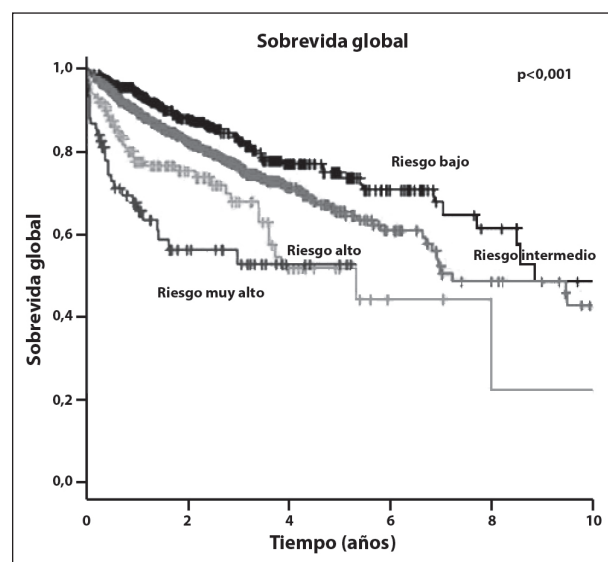


Figura 2. Curvas de supervivencia global en función del índice del GATMO.

Conclusiones.

Con el desarrollo del nuevo índice del GATMO hemos logrado predecir el riesgo de mortalidad relacionada al trasplante autólogo, combinando características clínicas junto con el HCT-CI.

Sorrow y col han demostrado en un estudio prospectivo la utilidad del HCT-CI luego del TACPH⁽¹¹⁾. Los pacientes con puntaje ≥ 3 tienen un riesgo mayor de MLE a 1 y 3 años que los puntajes 0 y 1-2, pero sin claras diferencias entre estos dos últimos grupos. En cuanto a la sobrevida global a largo plazo, si bien la diferencia es estadísticamente significativa, la disminución en la sobrevida para los de mayor riesgo se traduce en una reducción menor al 10% en relación a los de bajo riesgo.

Existen publicaciones que han demostrado la asociación de diferentes factores de riesgo, más allá de las comorbilidades, luego del TACPH, como la edad⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, el género⁽¹⁸⁻²⁰⁾, las líneas de quimioterapia pre-trasplante^(6,16). En relación al diagnóstico de base, más de allá de comparaciones en una misma cohorte, los reportes en general describen mayor MLE para LNH que para el LH y el MM^(6,11,14,16,20). No hay en la actualidad ningún índice que combine las comorbilidades con otros factores de riesgo.

Hemos logrado unificar en un índice estos factores de riesgo que se asocian de manera independiente con la MLE. Esta herramienta se asocia a un incremento proporcional de la MLE, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo bajo e intermedio y su consecuente reducción estadística y clínicamente significativa de la sobrevida global con una disminución cercana al 25% entre los pacientes de riesgo bajo y los de riesgo alto y muy alto.

Concluimos que es una nueva metodología que puede predecir el riesgo de mortalidad libre de enfermedad y de sobrevida global a largo plazo, lo que permitirá su empleo para definir estrategias propias del trasplante, como la intensidad del régimen de acondicionamiento o la posibilidad de realizar trasplantes en el contexto de pacientes no hospitalizados.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sureda A et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;50:1037-1056.
2. Majhail N et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1863-9.
3. Gratwohl A et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;39:71-87.
4. Suci S et al. Allogeneic compared to autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood.* 2003;102:1232-1240.
5. Pivkova Veljanovska A et al. Assessment of no relapse mortality (NRM) and long term survival after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with lymphoproliferative diseases. *Contrib Sec boil.Med.Sci.* 2012;33(1):107-19.
6. Saad A et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:402-408.
7. Brockelmann P et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2017; doi: 10.1093/annonc/mdx072. [ahead of print].
8. Satwani P et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescent and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1416-1423.
9. Khouri I et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission:

- the prognostic value of β 2-microglobulin and tumor score. *Cancer*. 2003;98:2630-5.
10. Sorror ML et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106:2912-2919.
 11. Sorror M et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: a Center for the International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1470-1487.
 12. Jaglowski S et al. The Hematopoietic Stem Cell Transplant Comorbidity Index (HCT.CI) can predict for 30-day readmission following autologous stem cell transplant for lymphoma and multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;49(10):1323-1329.
 13. Berro M et al. Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index predicts morbidity and mortality in autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1646-1650.
 14. Jantunen E et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica*. 2008;93(12):1837-1942.
 15. Bitran J et al. High-dose myeloablative therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for elderly patients (greater than 65 years of age) with relapsed large cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:383-388.
 16. Chihara D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:684-689.
 17. Ludwig H et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Party. *Blood*. 2008;111:4039-47.
 18. Alegre A et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a report of 259 cases from the Spanish registry. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:133-140.
 19. Smeland K et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2016; 173:432-43.
 20. Martinez C et al. Comorbidities, not age, are predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed/ refractory Hodgkin's lymphoma in patients older than 50 years. *Ann Hematol*. 2017;96:9-16.