

Eficacia de un régimen a base de dosis bajas de GAT y de CyPT para la prevención de la EICH después del trasplante de células madre periféricas haploidenticas

Li X, et al. *Front Immunol.* 2023;14:1252879.

sonofi

MENSAJES CLAVE

Este estudio retrospectivo de gran muestra y seguimiento a largo plazo sobre la eficacia del régimen a base de GAT/CyPT en dosis bajas, en pacientes que se sometieron a un TCMSp-haplo, demostró:

- Incidencia acumulada (IA):**
 - EICHa Grado II-IV por 180 días=13.46%
 - EICHc por 2 años=30.97%
- La SG de 2 años (60.70%) y SLR (58.10%) indicaron resultados de supervivencia efectivos y ausencia de incremento en el riesgo de recaída (IA de recaída de 2 años=18.90%)
- Factores pronósticos asociados con resultados de supervivencia para todos los pacientes:
 - Estatus de la enfermedad al momento del trasplante y EICHc
- Incidencias más bajas de reactivación de CMV y VEB

El régimen a base de GAT/CyPT en dosis bajas previno de manera eficaz la EICHa

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE?

- La EICH es una barrera significativa para la supervivencia de pacientes que se someten a un TCH-haplo
- El nuevo régimen a base de GAT/CyPT en dosis bajas (5 mg/kg / 50 mg/kg) demostró prevenir la EICH en el TCMSp-haplo, sin embargo, su impacto en los resultados a largo plazo necesita ser caracterizado

Este estudio retrospectivo de gran muestra y seguimiento a largo plazo se realizó para confirmar la eficacia del régimen basado en GAT/CyPT en dosis bajas

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio retrospectivo de pacientes adultos con malignidades hematológicas que se sometieron a un TCMSp-halo entre mayo del 2017 y diciembre del 2021
- Todos los pacientes recibieron el régimen basado en GAT/CyPT en dosis bajas* para la profilaxis de la EICH*
- Puntos finales del estudio:**
 - IA de EICHa, EICHc, recaída, MNR y probabilidades de SG, SLR y GRFS
- Análisis estadístico:**
 - Las significancias pronósticas de las covariables que afectan las incidencias acumuladas de recaída, MNR y EICH fueron determinadas por medio de la regresión de riesgos proporcionales de Fine-Gray para eventos competitivos
 - Los análisis multivariados se realizaron utilizando variables con $p < 0.10$ en análisis univariados previos. $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo

RESULTADOS CLAVE

- 260 pacientes fueron reclutados en el estudio
 - Malignidades mieloides: $n=162$
 - Malignidades linfoides: $n=98$
 - Mediana del tiempo de seguimiento=27 meses

- FRACASO DEL INJERTO**
 - Se observó fracaso del injerto en 9 pacientes (3.46%):
 - Malignidades linfoides=1.02%,
 - Malignidades mieloides=4.94%; $p=0.050$
 - La mediana del tiempo (rango) para el prendimiento de neutrófilos y plaquetas fue de 12 días (9-28 días) y 13 días (9-87 días), respectivamente

GVHD		
EICHa para toda la cohorte	28-días ^a	180-días ^a
Grado I-IV	26.15 (20.97-31.64)	35.00 (29.24-40.81)
Grado II-IV	9.23 (6.10-13.14)	13.46 (9.64-17.92)
Grado III-IV	4.23 (2.24-7.18)	5.77 (3.37-9.07)

^aDatos presentados como IA% (IC 95%)

- La IA de EICHa grado I-IV en malignidades mieloides fue significativamente menor en comparación con las malignidades linfoides ($p=0.003$)
- En todos los pacientes, dentro de los 2 años posteriores al trasplante:
 - IA de la EICHc total=30.97%
 - IA de EICHc moderada/grave=18.08%
- Durante el seguimiento a largo plazo, el 28.05% de los pacientes con EICHc requirieron terapia de segunda línea
- Los pacientes sin EICHc, en comparación con los que presentaron EICHc, tuvieron niveles significativamente menores de:
 - SG (HR [IC 95%]: 0.55 [0.35-0.87]); $p=0.010$
 - SLR: (0.57 [0.37-0.87]); $P=0.009$
- La EICHc, un factor de pronóstico favorable estuvo asociada con una SG y SLR superiores para toda la cohorte y las malignidades mieloides, con excepción de las malignidades linfocíticas

RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA

- Al finalizar el seguimiento, 104 pacientes fallecieron
- La recaída ($n=43$) y la infección ($n=34$) contribuyeron con el 74.04% de los fallecimientos
- El análisis multivariado mostró que el estatus de la enfermedad (sin remisión vs. respuesta completa) al momento del trasplante es un factor de pronóstico independiente para la SG, la SLR y la GRFS

Resultados de supervivencia	SG	SLR	GRFS
Para toda la cohorte			
Supervivencia a los 2 años (IC 95%)	60.70 (54.80-67.10)	58.10 (52.20-64.50)	50.60 (44.80-57.10)
Análisis multivariado de toda la cohorte (CR [IC 95%]; valor p)	1.9 (1.3-2.9); $p=0.002$	1.8 (1.2-2.7); $p=0.005$	1.7 (1.2-2.5); $p=0.004$
RC al momento del trasplante vs. NRa (%; valor p)	67.70 vs. 45.40; $p=0.000$	64.30 vs. 44.50; $p=0.000$	57.30 vs. 36.00; $p=0.000$
Para malignidades mieloides			
2 años (IC 95%)	59.70 (52.40-68.10)	59.40 (52.20-67.50)	51.40 (44.10-59.80)
Análisis multivariado de toda la cohorte (CR [IC 95%]; valor p)	1.9 (1.1-3.2); $p=0.018$	1.8 (1.1-3.0); $p=0.021$	1.7 (1.1-2.7); $p=0.029$
RC al momento del trasplante vs. NRa (%; valor p)	69.50 vs. 46.20; $p=0.001$	68.90 vs. 46.20; $p=0.001$	61.50 vs. 37.30; $p=0.001$
Para malignidades linfoides			
2 años (IC 95%)	62.30 (53.10-73.00)	56.0 (46.70-67.10)	49.3 (40.20-60.50)
Análisis multivariado de toda la cohorte (CR [IC 95%]; valor p)	2.6 (1.1-5.8); $p=0.023$	2.4 (1.1-5.2); $p=0.029$	2.1 (1.0-4.4); $p=0.037$
RC al momento del trasplante vs. NRa (%; valor p)	65.80 vs. 42.90; $p=0.095$	59.1 vs. 35.7; $p=0.053$	52.70 vs. 28.60; $p=0.037$

^aLos pacientes con RC al momento del trasplante tuvieron resultados de supervivencia significativamente mayores. **RC:** Respuesta completa; **NR:** No remisión

RECAÍDA Y MORTALIDAD

- El total de muertes debido a la MNR fue del 58.65% (61/104)
- Las causas más comunes de MNR fueron:
 - Infección=42.62%
 - EICHc=19.67%
- La IC de recaída a los 2 años en pacientes con NR al momento del trasplante fue mayor en comparación con la RC para malignidades mieloides (22.60% vs. 14.08%; $p=0.066$) y malignidades linfoides (42.86% vs. 17.41%; $p=0.036$)

Resultados	MNR	Recaída
1 año, (IC 95%)	20.77 (16.07-25.90)	15.77 (11.64-20.46)
2 años, (IC 95%)	23.04 (18.06-28.40)	18.90 (14.33-23.97)
Malignidades mieloides y linfoides	Las IAs a los 2 años fueron similares ($p=0.670$)	Las IAs fueron similares ($p=0.560$)
Análisis multivariado, CR (IC 95%)	Factores pronósticos independientes desfavorables: <ul style="list-style-type: none">• Pacientes mayores (>edad mediana) (2.42 [1.266-3.96]; $p=0.006$)• EICHa grado II-IV: (1.81 [1.003-3.26]; $p=0.049$)	<ul style="list-style-type: none">• El estado de la enfermedad fue el factor pronóstico independiente para la recaída• La EICHc mostró una fuerte tendencia de reducción de la tasa de recaída

INFECCIÓN Y OTRAS COMPLICACIONES

- Después del trasplante, el tiempo mediano (rango) de:
 - Reactivación de CMV=114 días (15-1,041)
 - Reactivación de VEB=429 días (41-939)
- Las IAs de 1 año de la reactivación de CMV y VEB:
 - Para toda la cohorte, CMV=43.46% y VEB=18.08%
 - Similares entre malignidades mieloides ($p=0.147$) y linfoides ($p=0.482$)
- En toda la cohorte, 10.77% presentaron enfermedad por CMV, de los cuales 5 estuvieron asociados con la reactivación VEB
- IAs de 2 años de TLPT: sin diferencias estadísticamente significativas entre malignidades mieloides y linfoides ($p=0.764$)

LIMITANTES

- Este fue un estudio retrospectivo en 1 solo centro
- El estudio incluyó características hematológicas complejas y de pacientes y donantes (distintas clases de malignidades hematológicas) en un rango de edad de 18 a 71 años
- El tamaño de la muestra de las malignidades linfoides fue menor a 100 casos

*Todos los pacientes recibieron el régimen basado en GAT/CyPT en dosis bajas para la profilaxis de la EICH, incluyendo GAT 2.5 mg/kg/día en los días -2 al -1, Cy 50 mg/kg/día en el día +3, ciclosporina y micofenolato de mofetilo en el día +4;

^aLos regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida fueron prescritos en pacientes ≥ 55 años de edad o con un índice de comorbilidad para el trasplante de células hematopoyéticas > 2 , mientras que los regímenes de acondicionamiento mieloablativo fueron diseñados para otros pacientes.

Consulte la publicación de origen [Li X, et al.](#) para mayores detalles.

ABREVIATURAS

EICHa: Enfermedad injerto contra huésped aguda; **GAT:** Globulina antitímocito; **EICHc:** Enfermedad injerto contra huésped crónica; **IA:** Incidencia acumulada; **CMV:** Citomegalovirus; **RC:** Respuesta completa; **VEB:** Virus Epstein Barr; **CR:** Cociente de riesgo; **GRFS:** Supervivencia libre de recaída y de enfermedad injerto contra huésped, por sus siglas en inglés; **EICH:** Enfermedad injerto contra huésped; **TCH-haplo:** Trasplante de células madre hematopoyéticas haploidentico; **NR:** No remisión; **MNR:** Mortalidad no relacionada a recaída; **SG:** Supervivencia global; **TCMSp:** Trasplante de células madre de sangre periférica; **TLPT:** Trastorno linfoproliferativo post trasplante; **CyPT:** Ciclofosfamida post trasplante; **SLR:** Supervivencia libre de recaída.

REFERENCIA

Li X, Yang J, Cai Y, Huang C, Xu X, Qiu H, et al. Low-dose anti-thymocyte globulin plus low-dose post-transplant cyclophosphamide-based regimen for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical peripheral blood stem cell transplants: a large sample, long-term follow-up retrospective study. *Front Immunol.* 2023;14:1252879. doi: 10.3389/fimmu.2023.1252879. PMID: 37954615.

Material exclusivo para el profesional de la salud.

MAT-MX-2501045 1.0 05/2025