MIELOMA MÚLTIPLE: DISCRASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

1. MIELOMA MÚLTIPLE. CLASIFICACIÓN

Las discrasias de células plasmáticas engloban un espectro de desórdenes que tienen como base la proliferación clonal de células plasmáticas (CP) y que desde el punto de vista clínico incluyen formas asintomáticas con detección de gammaglobulina clonal en sangre y/o orina hasta formas agresivas con destrucción tisular. Incluyen:

- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
- Mieloma múltiple: quiescente y sintomático (MM)
- Plasmocitoma solitario: óseo o de partes blandas
- Amiloidosis
- Macroglobulinemia de Wäldestrom

El MM es un tipo de cáncer hematológico asociado a la presencia de CP malignas que infiltran la médula ósea, una gammapatía monoclonal maligna que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas con capacidad para producir inmunoglobulinas (Ig) llamadas proteínas monoclonale o paraproteínas (proteínas M) y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas. La multiplicación sin control de las CP puede originar un tipo de tumor denominado plasmacitoma, formándose generalmente en los huesos. Si un paciente tiene un único tumor de CP, se denomina plasmacitoma aislado, mientras que, si se identifican más, se denomina MM.

Las CP son un tipo de glóbulo blanco producido en la médula ósea que secreta anticuerpos (también llamadas inmunoglobulinas; Ig) y desempeña un papel importante para ayudar al cuerpo a combatir de los patógenos invasores, como los virus y bacterias. Cuando las CP se transforman en malignas se aumenta la producción de la proteína M. Dicha proteína actúa interfiriendo en la formación normal de anticuerpos, de manera que el organismo es más propenso a sufrir infecciones.

El MM se clasifica según el tipo de componente monoclonal producida por el clon patológico. Lo más frecuente es que sea IgG (50-60%), seguido de IgA (30%), IgD (2%), IgM (0,5%) y raramente IgE. En un 15% de los pacientes el componente monoclonal está formado por cadenas ligeras (IgL) libres, que si se detectan en la orina es el llamado MM de Bence-Jones. En el 1% de los casos no se detecta componente monoclonal ni en sangre ni en orina, denominándose en este caso MM no secretor.

El Grupo Internacional de Trabajo para el Mieloma Múltiple (IMWG) estableció en el año 2003 los criterios para la clasificación de trastornos caracterizados por la proliferación de células plasmáticas que producen la proteína M. Sobre la base de estos criterios definidos por el IMWG, el MM se clasifica en tres tipos: GMSI, MM indolente o asintomático y MM.

Recientes estudios han demostrado que todos los pacientes con MM han tenido previamente una GMSI y suele preceder 8-10 años a su aparición, desarrollándose en una tasa de 1-2% por año. Durante la transición de GMSI a MM ocurren múltiples acontecimientos:

A) En las CP:

- Las CP aumentan en número
- Disminuye la dependencia del microambiente medular
- Aumenta la complejidad genética
- Incrementa la capacidad de secretar citosinas que aumenta la resorción ósea

B) Cambios en el microambiente medular:

- Aumento de la angiogénesis
- Disbalance a favor de la resorción ósea
- Supresión del sistema inmune humoral y celular

El mieloma indolente, muestra una mayor conversión a enfermedad activa, con un riesgo de alrededor del 10 -20% por año. Si bien los estudios, apoyan el papel de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo del MM y sus estados, desconociéndose la causa real del inicio de la GMSI o las causa que conducen a la progresión de la enfermedad (Figura 1).

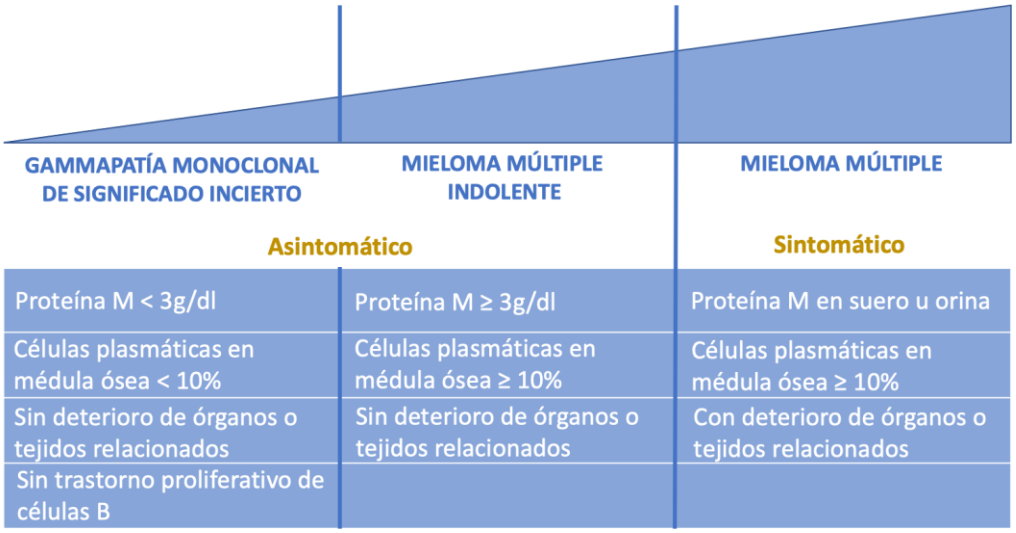

Figura 1. Transición de Gammapatía monoclonal de significado incierto a mieloma múltiple.

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado. Este trastorno está caracterizado por un bajo número de células plasmáticas y ausencia de masa tumoral, daño óseo u otros síntomas. Los pacientes muestran en términos generales un recuento sanguíneo normal. Generalmente afecta al 3% de las personas mayores de 50 años y al 5% de los mayores de 70 años.

Mieloma múltiple asintomático, indolente o latente. Es una condición intermedia entre GMSI y MM de tipo sintomático, caracterizada principalmente por la ausencia de síntomas. Se estima que el tiempo medio de progresión a MM sintomático es de 2 años, aunque hay pacientes que podrían no desarrollarlo nunca.

Mieloma múltiple sintomático. Se diferencia del resto principalmente por la aparición de lesiones provocadas por la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea o por la inmunoglobulina monoclonal. Es en esta etapa de la enfermedad cuando se administra a los pacientes los tratamientos disponibles.

2. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA Y FACTORES ASOCIADOS

El MM es la neoplasia de CP más frecuente. A nivel mundial, representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas. El MM es un cáncer relativamente poco común.

- En los Estados Unidos, el riesgo de padecer MM en el transcurso de la vida es de 1 en 132 (0.76%). Para el año 2019, los cálculos de la American Cancer Society para este cáncer en los Estados Unidos son:
    - Aproximadamente 32.110 nuevos casos de MM (18.130 hombres y 13.980 mujeres) serán diagnosticados.
    - Alrededor de 12.960 personas (6.990 hombres y 5.970 mujeres) morirán a causa de esta enfermedad.
- En España se estima que hay alrededor de 12.000 pacientes con MM, con unos 2.000 nuevos casos al año.
- La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años (más del 75% de los casos de MM ocurren en la población mayor de 60 años) y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años. Su diagnóstico puede suponer un gran impacto en el desarrollo de la enfermedad. Se diagnostican cada año 3-5 casos por cada 100.000 habitantes y siendo más frecuente en hombres. Es una enfermedad más frecuente en las personas de raza negra, en las que además suele ser más agresiva. La mediana de supervivencia de estos pacientes se sitúa alrededor de los 6 o 7 años teniendo en cuenta las alternativas

terapéuticas disponibles hasta el momento, cursando con periodos de remisión y recaída, siendo actualmente una enfermedad incurable.

Se desconoce la etiología de MM, sin embargo, en algunos estudios se pone de manifiesto la posibilidad de que determinados elementos influyan en mayor o menor medida en la aparición de la enfermedad. Los factores de riesgo identificados son:

Edad: la incidencia de MM aumenta con la edad desde 1,7% en personas de entre 50-59 años a más de un 5% en personas mayores de 70 años.

Género: generalmente se manifiesta con mayor frecuencia entre los hombres, aunque la diferencia es relativamente pequeña entre ambos géneros. La incidencia de la enfermedad es 1,5 veces superior en hombres que en mujeres.

Raza: en los Estados Unidos, el MM se presenta en las personas de la raza negra con una frecuencia mayor al doble de la que se da en personas de raza blanca.

Obesidad: personas con ratios elevados de índice de masa corporal (IMC) son entre 1,5-2,0 veces más propensas a desarrollar MM en comparación con personas con rangos regulares.

Antecedentes familiares: habitualmente, individuos que tienen familiares de primer grado que hayan sufrido MM tienen al menos el doble de riesgo de desarrollar GMSI en comparación con el resto de la población general. Tener un familiar directo que sufre MM multiplica por cuatro el riesgo de padecer la

enfermedad. Aun así, la mayoría de los pacientes no tiene familiares afectados por esta enfermedad. Por lo tanto, este factor de riesgo representa sólo un pequeño número de casos.

Anomalías citogenéticas: en algunas ocasiones el MM se asocia con una serie de anomalías citogenéticas presentes en el 75% del total de pacientes. Muchas de ellas se presentan en forma de translocaciones de los genes de las inmunoglobulinas. La proporción de pacientes que presenta este tipo de anomalía es del 5% en aquellos que padecen de tipo GMSI. En el 25% en los pacientes con MM sintomático se trata de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Las alteraciones que aparecen en las células plasmáticas normales lo hacen de manera secuencial hasta convertirse en tumorales. Se piensa que ocurren dos tipos de eventos:

- Translocaciones primarias: responsables de la yuxtaposición de un oncogen y el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH). Se originarían a partir de errores durante el proceso fisiológico de recombinación del ADN e implicarían a las ciclinas (D1, D3 y D5; 25%), a genes codificados en 4p16 (MMSET y FGFR3; 15%) y a factores de transcripción (C-maf y maf-B; 10%)

- Eventos secundarios: debidos a la inestabilidad cariotípica, delecciones (retinoblastoma) o mutaciones (ras) génicas y de nuevo otras translocaciones que afectarían a genes diferentes del locus de las inmunoglobulinas o de 14q32 (c-myc) (50% de MM avanzado).

Factores medioambientales: la exposición a dosis elevadas de radiación, insecticidas, pesticidas, disolventes orgánicos o benceno, aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se producen como consecuencia de la proliferación de las células plasmáticas en la médula ósea y/o tejidos, la producción de la proteína M, la secreción de citosinas y la alteración del espacio medular. Las alteraciones y signos clásicos están formados por los síntomas CRAB:

Niveles de calcio elevados o hipercalcemia (C): esta alteración se puede manifestar en forma de deshidratación, estreñimiento grave, dolor abdominal, pérdida de apetito, somnolencia, entre otros síntomas.

Aparición de daño renal (R): debido a la presencia de IgL libres de inmunoglobulinas en riñón que causan una obstrucción mecánica en los túbulos distales, dificultando la eliminación del exceso de sales, líquidos y cualquier producto de desecho corporal. Esta lesión puede cursar en forma de picazón, hinchazón de piernas o dificultad para respirar. Aparece en un 30-40% de los pacientes al diagnóstico, la incidencia de disfunción renal aumenta con el seguimiento pudiendo aparecer hasta en el 50% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Otros factores desencadenantes de insuficiencia renal o que pueden agravar ésta son la administración de fármacos nefrotóxicos, la hipercalcemia y la deshidratación.

Anemia (A): disminución del recuento sanguíneo de glóbulos rojos. Cursa en el 70% de los pacientes y es de carácter multifactorial como consecuencia del desplazamiento de los precursores eritroides en la médula ósea, la inhibición de la eritropoyesis por factores solubles (TNF-α) y el descenso de los niveles de eritropoyetina en plasma consecuencia de la disfunción renal. Otros factores que

pueden empeorar la anemia son: déficit de factores madurativos (vitamina b12 y/o folato) o ferropenia. La anemia va acompañada con astenia y pérdida de peso en un 25%. La infiltración clonal por las CP produce supresión de las CP no patológicas con la aparición de inmunoparesia (reducción de las Ig no involucradas del 25% respecto a su valor basal. Esta supresión pude a desplazar el resto de las series hematopoyéticas responsable de las citopenias: descenso de glóbulos blancos (leucopenia) y de plaquetas (trombocitopenia) por lo que pueden aparecer hemorragias anormales.

Complicaciones en los huesos (B): el aumento de la activación de los osteoclastos e inhibición de los osteoblastos da lugar a la aparición de dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia. El dolor, debilidad o fractura puede manifestarse en cualquier parte del cuerpo, aunque suele ser más habitual en la espalda, caderas y el cráneo, o bien donde esté localizado el plasmacitoma. El dolor óseo es el síntoma más típico y frecuente (60-80%), sobre todo en columna lumbar y caderas, suele ser de características mecánicas y es motivado por osteoporosis, lesiones líticas, fracturas patológicas o una combinación de estas. Asociado a estas complicaciones se asocian con hipercalcemia (30%) que provoca cansancio, sed y náuseas.

Otras manifestaciones clínicas asociadas con el MM son:

A) Infecciones debido al descenso de las inmunoglobulinas normales. Las infecciones ocasionadas por bacterias (Pneumococcus y Haemophilus), virus (varicela-zoster) u hongos representan la primera causa de mortalidad

relacionada con el MM, siendo los focos más frecuentes los pulmones y las vías urinarias.

B) Infiltración del sistema nervioso central es excepcional al diagnóstico, limitándose a las formas más agresivas de MM (leucemia de CP). Más común es la afectación neurológica secundaria a la compresión de las raíces nerviosas por infiltración o por plasmocitoma.

C) Hiperviscosidad al diagnóstico es rara, y se suele asociar a la IgA que ocasiona cefaleas, somnolencia, visión borrosa, hematomas y hemorragias. El 10-15% de los pacientes pueden también presentar amiloidosis asociada.

Los criterios de sospecha para diagnosticar MM se relacionan con la triada clásica formada por:

A) El dolor óseo es el síntoma más frecuente (75%) y la localización más común es en la región lumbar.

B) La astenia secundaria al síndrome anémico.

C) La afectación renal (25-30%) es principalmente tubular proximal por el incremento de eliminación de las IgL libres del componente monoclonal.

Según los síntomas, los pacientes diagnosticados con MM se pueden diferenciar en tres grupos (estadio I, II o III) según la severidad de su enfermedad, de acuerdo al sistema de clasificación establecido por Durie-Salmon en el año 1975. El estadiaje indica la cantidad y extensión del MM y sus posibles complicaciones, por lo tanto, refleja las expectativas previstas para cada paciente individual. Esta diferenciación por estadios responde a los valores de diferentes parámetros como son el grado de

anemia, el nivel de calcio, el número de lesiones óseas y el ratio de producción de la proteína M (Tabla 1).

ESTADIO DURIE-SALMON (masa tumoral)	Hb (g/dL)	Ca (mg/dL)	Afectación ósea por radiografía convencional	Proteína M (componente monoclonal)	Células mielomatosas 10^12 cel/m²
I (baja)	>10	Normal o <10,5	Normal o plasmocitoma solitario	Bajo componte monoclonal IgG < 5 g/dL IgA < 3 g/dL BJ < 4 g/ 24 h	<0,6
II (intermedia)	No cumple criterios de estadios I ni III				0,6-1,2
III (alta)	<8,5	>12	Lesiones líticas avanzadas en más de 3 territorios o fractura patológica no vertebral	Alto componte monoclonal IgG A > 7 g/dL IgA > 5 g/dL BJ < 12 g/ 24 h	>1,2

BJ: proteína Bence-Jones (cadena ligera M en orina); Ca: nivel de calcemia en sangre; Hb: nivel de hemoglobina en sangre.

Tabla 1. Estadios de la enfermedad según la clasificación Durie-Salmon.

A) Estadio I: engloba a pacientes con hemoglobina mayor de 10 o normal, un calcio normal, una serie ósea normal y una cantidad de proteína monoclonal alta.

B) Estadio II: engloba a los pacientes que no cumplen los criterios ni del Estadio I, ni del Estadio III; es decir, pueden tener lesiones óseas, pero no han de ser líticas ni fracturas.

C) Estadio III: presentan además anemia, hipercalcemia, lesiones óseas avanzadas (lesiones líticas, fracturas patológicas, etc…) y tienen la proteína monoclonal alta.

Cada uno de estos tres estadios se pueden sub-clasificar en A o B en función de la alteración de la función renal, si presenta una creatinina mayor de 2 mg/dl será B, y si es normal será A.

A pesar de la utilidad de este sistema de estadiaje, que viene a reflejar la cantidad de masa tumoral, éste no tiene en cuenta algunos factores importantes como la microglobulina. Por ello, se ha desarrollado un nuevo sistema internacional de estadiaje, el Índice Pronóstico Internacional para Mieloma, que se trata de un índice de pronóstico que los médicos tienen en consideración y en el que se observan dos parámetros: la β2-microglobulina y la albúmina. En función de si los dos son normales, y uno o los dos anormales se clasifican en I, II y III. Esto ayuda a predecir si el mieloma puede responder mejor o no al tratamiento (Tabla 2).

SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAJE (ISS)	β2-microglobulina (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	SUPERVIVENCIA (meses)
I	<3,5	≥3,5	62
II	No cumple criterios ISS-I ni ISS-III		44
III	≥5,5		29

Tabla 2. Estadios de la enfermedad según el índice Pronóstico Internacional (ISS).

4. FACTORES PRONÓSTICO. CITOGENÉTICA

Una vez el paciente es diagnosticado, se procede a la evaluación de la enfermedad para determinar en qué estadio se encuentra y el riesgo y la severidad de la misma. Normalmente, se considera que un buen estadiaje de la enfermedad predice la tasa de supervivencia de un paciente con un 70% de precisión.

El primer factor pronóstico que interrelaciona la actividad del MM y el huésped es el descenso inexplicado >25% en el aclaramiento de creatinina acompañado por un incremento en la concentración de la proteína monoclonal en orina o de las IgL libres en suero. También contribuyen a determinar el pronóstico del paciente los análisis de sangre en los que se miden los niveles de proteína β2-microglobulina, de albumina o de lactato deshidrogenasa (carga tumoral del cuerpo).

La evaluación del pronóstico del paciente se realiza de manera rutinaria en todos los hospitales, a través principalmente de pruebas citogenéticas, entre las que destaca la revisión del perfil de expresión genética mediante la aspiración de médula ósea con la realización de estudios de hibridación in situ (íluorescent in situ hybrídization; FISH) que permite detectar alteraciones en más del 75% de los pacientes. Las anomalías más frecuentes son las translocaciones del cromosoma 14 (14q32) en casi el 40% de los pacientes que provocan la yuxtaposición del gen de la IgH de las inmunoglobulinas frente a diversos genes. La segunda anomalía más frecuente es la ganancia del brazo largo del cromosoma 1, que se observa hasta en el 50% de los casos y la deleción del cromosoma 13 en el 30-40%. También es importante por su valor pronóstico adverso la deleción de p53. A nivel molecular

el hallazgo más específico es el reordenamiento monoclonal de los genes de las inmunoglobulinas.

Los factores pronósticos actualmente considerados más relevantes son:

1) Presencia de niveles elevados de CP circulantes.
2) Inmunofenotipo anormal en >95% de las CP e inmunoparesia.
3) Evolución a partir de un MM indolente (aumento en la concentración del componente monoclonal >10% en dos determinaciones sucesivas separadas por 6 meses.
4) Citogenética con t(4;14), amp lq o del 17p.

El MM es un tumor maligno de células B de origen post-centro germinal. Las células neoplásicas se caracterizan por presentar mutaciones en las regiones variables de las IgH y IgL de inmunoglobulinas, consecuencia de los procesos de hipermutación somática y selección antigénica. La mayoría de los tumores presentan el switch de isotipo de la cadena de IgH y expresan con mayor frecuencia IgG e IgA y raramente IgD e IgE. Muy infrecuentemente expresan sólo IgM (1%) y hasta 15% de los casos expresan sólo IgL.

Una de las principales características genéticas de MM es la presencia de translocaciones que involucran el locus de IgH (14q32) o uno de los loci de IgL (Igk 2pl2 e Igd 22q11). Se piensa que estas translocaciones resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que modifican el ADN: recombinación VDJ, hipermutación somática y switch de isotipo de IgH. La consecuencia de estas translocaciones es la desregulación o aumento en la

expresión de un oncogén que se posiciona cerca de uno o más segmentos reguladores (enhancers) de los genes de Ig.

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones switch del gen de IgH (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las ticunas D (ciclina D3 6p21, ciclina DI 11q13), los miembros de la familia MAF (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3 4p16) (13-14). Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50% de las muestras primarias de pacientes con MM. La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21. La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos estudiada. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de IgH e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más ticunas D (D1-D3) en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D es un evento clave en la patogenia del MM1.

Luego de estas alteraciones genéticas primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, delecciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas. Entre éstas destacan la monosomía/deleción del cromosoma 13, la deleción del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 1, todas con importantes implicancias pronósticas. Otras alteraciones genéticas comunes son las

mutaciones somáticas en genes tales como P53 (con la consiguiente pérdida de función), FGFR3, NRAS y KRAS (produciendo la sobreactivación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados en la diferenciación de las células B. Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen MYC.

Prácticamente en todos los casos de MM es posible identificar anormalidades citogenéticas cuando son estudiados por FISH. Por el contrario, utilizando citogenética convencional solamente un tercio de los casos tiene un cariotipo anormal, el que usualmente es muy complejo, alcanzando un promedio de 11 anormalidades cromosómicas22. Utilizando FISH es posible agrupar los cariotipos en dos grupos: hiperdiploide y no-hiperdiploide.

A) El subtipo hiperdiploide se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (más comúnmente los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21) y una baja frecuencia de translocaciones que incluyan IgH. La presencia de la hiperdiploidia es considerada generalmente un evento favorable. Hasta el momento, todos los estudios realizados han demostrado una mayor supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) en los pacientes que presentan hiperdiploidia, detectada mediante la determinación del contenido de ADN por citometría de flujo o por análisis cariotípico. Esta diferencia en la supervivencia no se refleja en el tipo de respuesta inicial al tratamiento utilizando estrategias basadas en el uso del Melfalán, sino que se manifiesta en una duración más prolongada de la remisión. La supervivencia más

prolongada del grupo hiperdiploide no es explicada por los factores pronósticos clásicos (albúmina, proteína C reactiva, β2-microglobulina), ya que éstos no demuestran diferencias significativas cuando son comparados con el grupo de pacientes no hiperdiploide. Toda esta información plantea que el principal factor relacionado con la diferente supervivencia del grupo de MM hiperdiploide sea intrínseco a sus características genéticas.

B) El subtipo no-hiperdiploide se caracteriza por una alta frecuencia de translocaciones IgH y una frecuente pérdida de cromosomas, especialmente los cromosomas 13, 14, 16 y 18.

Traslocación t(11;14)(q13;q32): se detecta por cariotipo de metafase en 5% y por FISH en 15%-20% de los pacientes con MM. Esta translocación produce la sobreexpresión del gen de ciclina DI y este subgrupo de pacientes tienen con frecuencia un MM oligosecretor o de IgL, expresan CD20 y morfología linfoplasmocitaria. Aunque inicialmente la presencia de t(ll;14) (q13;q32) caracterizaba un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, estudios recientes en pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) sugieren un efecto neutro.

Traslocación t(4;14)(p16.3;q32): Esta translocación, críptica para la citogenética convencional, se detecta por FISH en 15% de los pacientes con MM. Genéticamente se caracteriza por la formación de un gen de fusión IgH-MMSET y sobreexpresión de FGFR3. Por análisis de expresión génica global se ha detectado cambios en la expresión de 127 genes. Varios estudios han

demostrado que la translocación t(4;14) está asociada con una supervivencia menor (SG y SLP) en los pacientes tratados con quimioterapia convencional o TASPE.

Traslocación t(14;16)(q32;q23): es detectada en 2% a 10% de los pacientes y en cerca de 25% de las líneas celulares de MM. Como resultado de la translocación, el factor de transcripción *c-mafes* sobrerregulado a nivel transcripcional. La sobreexpresión de *c-maf* estimula la progresión en el ciclo celular mediante la sobreexpresión de ciclina D2 y promueve la interacción con el microambiente de la médula ósea vía la sobreexpresión de la integrina 87, interacción que aumenta significativamente la secreción de VEGF, fenómenos importantes en la supervivencia de la célula mlelomatosa. En una serie de casos se observó la asociación entre la presencia de la t(14;16)(q32;q23) y una supervivencia menor en pacientes tratados con quimioterapia convencional.

Deleción d13q14/monosomía del cromosoma 13: es detectada por citogenética en 10% a 20% de los casos de MM, mientras que con FISH es posible identificarlas en 30% a 55% de los casos en todas las fases del MM, incluso en la GMSI y en el MM asintomático. Diversos estudios han reportado una fuerte asociación entre deleción del 13q identificada por citogenética convencional con una menor tasa de respuestas, resistencia a quimioterapia y corta surpervivencia. Por el contrario las anormalidades detectadas por FISH no han sido claramente asociadas a mal pronóstico, la razón de esta diferencia no ha sido aclarada. Estudios de análisis de expresión génica global han demostrado una

sobreexpresión de genes relacionados al control del ciclo celular en pacientes con esta deleción, se relacionan con peor pronóstico.

Deleción d17p13 (p53): está presente en 10% de los pacientes con MM y está asociada con una menor supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia convencional. Datos recientes obtenidos de varias series de pacientes tratados con TASPE han confirmado el pronóstico muy desfavorable de los pacientes con la deleción de p53.

Anormalidades del cromosoma 1: son una de las alteraciones estructurales más frecuentes en el MM y solo recientemente se ha podido identificar un gen relacionado con estas alteraciones. En recientes estudios se ha correlacionado la amplificación de la región cromosómica lq21 con la sobreexpresión del gen CKS1B. El producto de este gen forma parte de un complejo sistema que regula la entrada a la fase S del ciclo celular. En estudios con pacientes tratados con TASPE la sobreexpresión del gen CKS1B se ha asociado a menor supervivencia.

Mutaciones activadoras de RAS: han sido detectadas en 35% a 50% de los pacientes. La frecuencia de las mutaciones puede aumentar en las fases más avanzadas de la enfermedad. Mutaciones en K-RAS, pero no en N-RAS, han sido asociadas con una supervivencia menor.

Existen informaciones suficientes para que se recomiende la adopción de tests genético-moleculares en la rutina del estudio de los pacientes con MM. Sin embargo,

se requerirá que estas técnicas citogenéticas y de perfiles de expresión génica sean suficientemente validadas y consensuadas entre los diferentes centros de investigación para que puedan ser incorporadas en el manejo clínico habitual. Estudios independientes han identificado una asociación entre un pronóstico desfavorable y la presencia de translocaciones que involucran la IgH de las inmunoglobulinas con la excepción de (11; 14) que parece tener un pronóstico neutro. La detección de las t(4;14), t(14,16) o de la deleción de p53 por FISH, así como la detección de la deleción del cromosoma 13 por citogenética define una subpoblación constituida por 25% de pacientes que tienen un pronóstico desfavorable aun si son tratados con TASPE y que deberían ser guiados precozmente hacia terapias más dirigidas. Por otro lado, el restante 75% de pacientes que carece de los factores de riesgo más desfavorables tiene una mayor probabilidad de beneficiarse con el TASPE.

Estas consideraciones han sido la base de la propuesta del grupo de expertos de la Clínica Mayo para un abordaje terapéutico del MM basado en grupos de riesgo definidos por características genéticas (Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy; Msmart) (Tabla 3). Bajo esta perspectiva, los pacientes de alto riesgo debieran ser enrolados en estudios clínicos que evalúen combinaciones de nuevos medicamentos que han demostrado alta actividad en MM tanto en la fase de inducción como de seguimiento. En un análisis de pacientes con MM en recaída o refractario tratados con Bortezomib, la respuesta fue similar en los pacientes con o sin del(13), lo que sugiere que Bortezomib puede contrarrestar el efecto negativo de esta deleción. Otro estudio que evaluó la respuesta a un esquema de inducción

con Bortezomib y Dexametasona antes del TASPE, la presencia de del(13) o t(4;14) no modificaron la respuesta. En una serie de pacientes no candidatos a TASPE tratados con Melfalán, Prednisona y Lenalidomida, la SLP fue similar en los pacientes con o sin t(4;14).

ALTO RIESGO (25% de los pacientes)	RIESGO ESTÁNDAR (75% de los pacientes)
Presencia de uno de los criterios: ✓ d17p (FISH) ✓ d13q (citogenética) ✓ t(4;14) (FISH) ✓ t(14;16) (FISH) ✓ Hipodiploidía (citogenética) ✓ Alto riesgo≥3% ✓ Recaída <12 meses desde TASPE ✓ Progresión durante el primer año desde el diagnóstico ✓ Alto riesgo de perfiles de expresión génica	Todas las otras anormalidades identificadas por FISH o citogenética , incluyendo: ✓ Hiperdiploidía ✓ t(11;14) (FISH) ✓ t(6;14) (FISH)

d: deleción; FISH: *fluorescent in situ hybridization*; t: translocación; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos .

Tabla 3. Clasificación de MM basado en grupos de riesgo definidos por características genéticas (mSMART).

Hoy en día, el pronóstico de la enfermedad no influye para la toma de decisión de la terapia farmacológica. Pero es conveniente realizar una evaluación citogenética en la fase de seguimiento, además de estudios de enfermedad mínima residual en todos los pacientes como principal indicador de calidad y duración de la respuesta al tratamiento.

5. TRATAMIENTO

Actualmente sólo debe tratarse al paciente sintomático, no hay evidencia de que un tratamiento precoz en el paciente asintomático prolongue la supervivencia. El tratamiento ideal será aquel que produzca el mayor número de remisiones completa, es decir el factor más importante para prolongar la SG es alcanzar la respuesta completa (RC) independientemente de la forma con que se alcance.

El panorama de tratamiento de los pacientes con MM ha cambiado drásticamente en los últimos años. Las estrategias de tratamiento (inducción +/- consolidación +/-mantenimiento) tienen como objeto obtener una respuesta profunda (la profundidad de la respuesta se correlaciona con mayor SLP y SG en múltiples estudios) (Figura 2). No obstan- te, en la actualidad, la mayoría de los pacientes con MM recaen tras el tratamiento de primera línea.

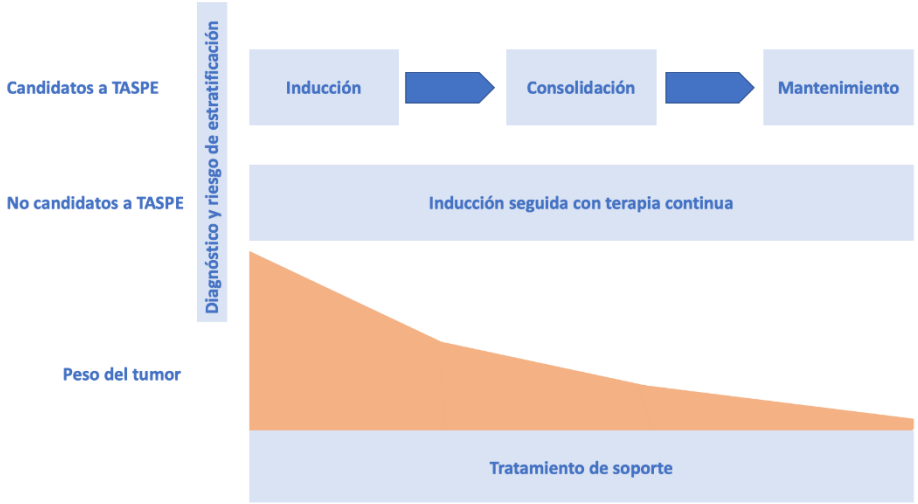

Figura 2. Evolución de la enfermedad mieloma múltiple.

5.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Como se ha mencionado anteriormente, sólo se deben tratar pacientes sintomáticos. Siempre que exista un ensayo clínico (EC) se debe ofrecer al paciente. El algoritmo de decisión se muestra en las figuras 3 y 4.

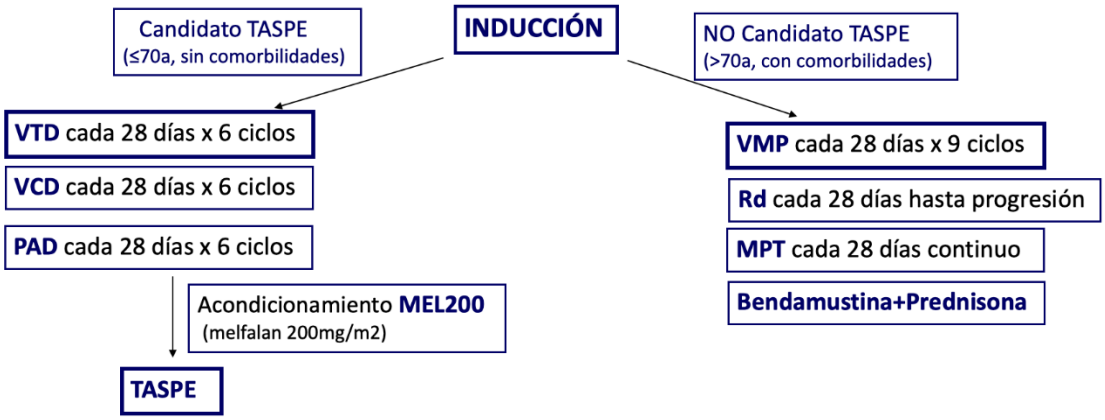

Figura 3. Tratamiento de MM en primera línea en inducción.

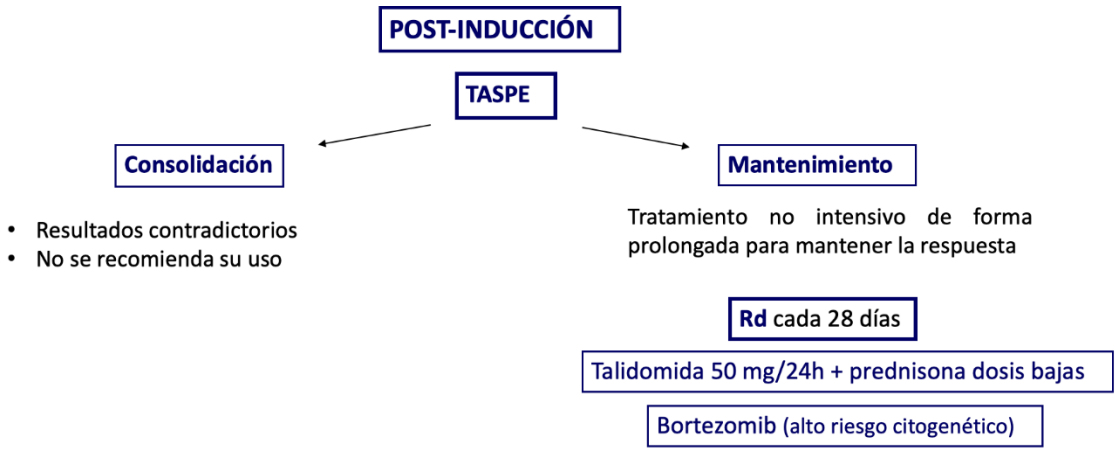

Figura 4. Tratamiento de MM en primera línea en consolidación y mantenimiento.

5.1.1.CANDIDATOS A TRASPLANTE

El objetivo es la curación de la enfermedad en pacientes <65 años (con buen estado general se amplía hasta los 70 años o en algunos ensayos a pacientes mayores con buen ECOG). El mejor tratamiento de inducción es aquel que consigue la mayor tasa de remisiones sin toxicidad para las células progenitoras. Por ello el empleo de alquilantes (especialmente el Melfalán debe restringirse al máximo en este período. Hasta la introducción de los nuevos fármacos, el esquema VAD (Vincristina, Doxorrubiciona, Dexametasona) era el gold standard para los pacientes candidatos con RP 55-65% (3-13% RC).

En la década de los 90 se ensayaron nuevos fármacos (Talidomida) combinados con corticoides +/-alquilante (Talidomida-Dexamentasona) similar tasa de respuestas que VAD), ThaCyDex (Talidomina-Ciclofosfaminda-Dexametasona). El triplete ThaCyDex comparado con VAD tenía mayor tasa de RP 80% con 10-20% de RC.

Lenalidomida-Dexametasona se evaluó, posteriormente, en estudios similares. Tasa global de respuestas 91-95% y muy buena respuesta parcial 31- 36%. Se comparó RD con altas dosis de Dexa) versus Rd (bajas dosis de Dexametasona) habiendo mayores respuestas en RD pero la SG a 1 año fuee mejor para Rd (mayores toxicidades asociadas a RD).

Bortezomib también se estudió asociado a Dexametasona y comparado con VAD en un ensayo fase 3, resultando una mayor tasa y profundidad de respuestas con disminución de la necesidad de tándem

TASPE. Actualmente, en nuestro medio, la combinación de Bortezomib con otros 2 fármacos "triplete" (sobre todo VTD) es el régimen de elección en la inducción en los pacientes candidatos a altas dosis. Los ensayos del GEM y GIMEMA han demostrado que VTD es superior a TD. Datos recientes postulan la superioridad de VTD sobre VDD (Doxorrubicina) y VCD (Ciclofosfamida).

Por tanto, en la inducción de los pacientes candidatos se prefieren los "tripletes" frente a los "dobletes". Las combinaciones de 4 fármacos "cuatripletes" parecen no ser más efectivas y presentan mayor toxicidad.

En resumen, comparando las combinaciones de nuevos fármacos con quimioterapia o Melfalán, resultan en una mayor tasa de respuestas con menos toxicidad y sin repercusión negativa en la recolección de progenitores.

PAPEL DE LAS ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA (TASPE)

Hay 8 ensayos randomizados que comparan altas dosis quimioterapia con quimioterapia convencional y en todos ellos hay una mayor tasa y profundidad de respuesta, así como de SLP. Sólo en 3 de ellos se acompañan también de una mayor SG. De estas discrepancias surge el diseño de nuevos estudios que comparan TASPe precoz versus tardío (en la recaída). Los datos actuales no respaldan en la era de los nuevos fármacos la eliminación del TASPE, ya que con la combinación de ambos se consigue una mayor tasa de respuestas RC tras TASPE.

A) Mejora la respuesta de la quimioterapia inicial, duplica el porcentaje de RC (sube a 30-40%) y consigue medianas de supervivencia de 5 años.

B) Si consigue mayor calidad de la respuesta y SLP que la quimioterapia estándar; no se ha confirmado en todos los trabajos (como en el de PETHEMA) impacto en la SG.

El acondicionamiento estándar es Melfalán 200 mg/m2. No hay datos actuales que respalden que la combinación con otros alquilantes o con nuevos fármacos mejore los datos obtenidos con la serie histórica. La combinación BU-MEL (Busulfán 3,2 mg/kg/día durante 3 días-Melfalán 140 mg/m2/día por un día) según los datos de GEM presentaron un mayor beneficio en supervivencia a la larga (la SLP a los 2 años era similar en ambos grupos). Esté ensayo se paró por la toxicidad asociada Busulfán oral (incremento significativo de mortalidad relacionada).

La fuente es la sangre periférica tras estimulación con factores de crecimiento granulocítico (G-CSF) con o sin Ciclofosfamida (que no añade eficacia antitumoral pero mejora la movilización) o Plerixafor.

TRASPLANTE PRECOZ VERSUS TARDÍO

Los buenos resultados a la larga con los nuevos fármacos hacen que se plantee el momento óptimo del TASPE: primera línea versus recaída. Hay estudios italianos que exploran este planteamiento. Los datos actuales, incluso en la era de los nuevos fármacos, está a favor del TASP en primera

línea aunque hay que esperar a la publicación de los resultados definitivos de estos estudios italianos E4A03 y los del IFM/Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 2009 (inducción con Bortezomib-Lenalidomida-Dexametasona)

TANDEM: DOBLE AUTÓLOGO O AUTÓLOGO-ALOGÉNICO

El origen del tandem se sitúa en Arkansas con la "total therapy" (basada en el tratamiento intensivo de los niños con LAL): dobles autólogos a autólogo-alogénico si hay donante familiar disponible. Al revisar el tema los datos son contradictorios. Un análisis Cochrane de ensayos controlados entre 1995-2011, incluyendo 3 randomizados con 1400 pacientes demuestra una mejora en la SLP de 3 a 12 meses en 4 de los 5 ensayos, mientras que la SG sólo mejoró en uno de ellos (difícil el análisis por la heterogenicidad de los datos). En la era de los nuevos fármacos, múltiples ensayos de diferentes grupos cooperativos (español, francés, italiano, alemán..) apuntan a un beneficio en los grupos de citogenética adversa t(4;14) y d17p.

En los pacientes con una SLP ≥ 2 años tras el primer TASPE se considera un beneficio de un segundo TASPE. Por tanto, hay siempre que recoger células para 2 procedimientos.

TRASPLANTE ALOGÉNICO

Hay 6 ensayos clínicos que comparan doble autólogo versus autólogo-alogénico (miniAlo); sólo 2 de esos ensayos muestran mejora en la SLP y SG (GIMEMA y EBMT) tal vez por las diferencias en el acondicionamiento, etc... El

problema es la morbi-mortalidad asociada al trasplante alogénico. Se acaban de publicar los datos a largo plazo del ensayo NMAM200 EBMT: con un seguimiento de 7 años hay una SLP y SG significativamente mejor para el brazo TASPE/miniAlo. En general se considera que entre un 10-15% de los pacientes con trasplante alogénico pueden estar curados.

CONSOLIDACIÓN Y MANTENIMIENTO

La consolidación es un curso corto de quimioterapia tras el TASPE para mejorar y profundizar las respuestas obtenidas. Diferentes estudios demuestran la eficacia de la consolidación: Ladetto el at demuestran que 4 ciclos de consolidación con VTD en pacientes tras TASPe con muy buena respuesta parcial mejoran las RC del 15 al 49% y las respuestas moleculares del 3 al 18%.

El mantenimiento es un tratamiento que se prolonga en el tiempo para mantener la respuesta obtenida tras TASPE. En cuanto a los primeros datos de beneficio con el tratamiento de mantenimiento corresponden a Interferón a bajas dosis y corticoides aunque la toxicidad era elevada y había dificultad para mantener el tratamiento en el tiempo. El siguiente fármaco testado fue la Talidomida en múltiples ensayos fase 3. Muchos de estos han demostrado la superioridad de Talidomida frente a no mantenimiento o Interferón +/- Corticoides en términos de SLP aunque sólo 2 de ellos han demostrado también impacto en la SG. El beneficio de la Talidomida no está claro en pacientes con RC o cercana o en los que tienen alteraciones citogenéticas de mal pronóstico. Recientemente se ha explorado el papel de la Lenalidomida

hay 2 grandes estudios randomizados (IFM y CALGB) con superior SLP en ambos, pero sólo en el estudio americano (CALGB) se traducía en una mejora de la SG. Bortezomib ha sido explorado en mantenimiento en 2 ensayos clínicos: HOVON-65 que no muestras diferencias significativas entre Bortezomib y Talidomida (diferentes tratamientos de inducción; difícil de interpretar). En el GEM05<65 los pacientes recibían tratamiento con Bortezomib-Talidomida con una SLP a los 2 años del 78% frente a los que recibían sólo Talidomida (63%) o Interferón (49%) aunque no se vieron diferencias en la SG.

5.1.2. NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Es importante en esta población la valoración de comorbilidades del paciente para elegir el régimen quimioterapia más adecuado al paciente, ajustando dosis de fármacos si es necesario, para obtener los mejores resultados. El Melfalán-Prednisona (MP) empezó a utilizarse en la década de los 60 con una tasa global de respuestas 40-60% (casi ausencia de RC ≈ 2-4%), SLP 13 meses y SG 27-45 meses (64% a los 2 años). Con la introducción de los nuevos fármacos se han realizado múltiples ensayos fase III que combinan con MP.

MPT (Melfalán-Prednisona-Talidomida): Hay 6 ensayos randomizados que comparan MP/MPT. Mejora significativa en la SLP y casi significativa en la SG. Tasa de respuestas 76%. Tasa RC 6-16%, SLP 29 meses, SG 27-45 meses (80%

a 2 años). Pero 40-45% abandonan el tratamiento por efectos secundarios (neuropatía periférica). Se consideró standard en este grupo de pacientes.

VMP (Bortezomib-Melfalán-Prednisona): El ensayo VISTA (9 ciclos de 6 semanas con un total de 9 dosis de Bortezomib) comparaba MP/VMP. Tasa de respuestas 88% (RC 34% y nRC 11%). SG 2 años 82% (superior en todos los grupos pronósticos incluyendo t(4;14), t(14;16) y del17p). Impacto positivo en la SLP y SG. El problema son los efectos adversos grado 3/4 (VMP 46% y MP 36%). El GEM adaptó el esquema a una pauta semanal con ciclo 1 bisemanal "tipo VISTA" con un total de 6 ciclos y los efectos adversos grado 3/4 descendieron a un 7% con ORR 80% (20% RC).

VMPT: Desarrollado por GIMEMA (Palumbo) el esquema presenta una mayor SLP sin diferencias en la SG y con mayor toxicidad.

MPR (Melfalán-Prednisona-Lenalidomida): Se ha comparado en un ensayo de 3 ramas: MP vs MPR sin mantenimiento versus MPR-R con mantenimiento. Hay una mayor SLP en el brazo con mantenimiento, pero no hay diferencias en la SG entre los 3 brazos con una toxicidad mayor en los brazos de Lenalidomida.

MP versus TD: Aunque TD induce mayor tasa de respuestas que MP (68 vs 50%) la SG fue significativamente menor en el brazo TD, sobre todo en los pacientes a partir de 75 años (20 vs 41meses) en relación con muertes no relacionadas con el tratamiento el primer año (mayor toxicidad).

Combinaciones con Bendamustina (BP): En Europa está aprobada priemera línea en pacientes no candidatos que no puedan recibir Talidomida o

Bortezomib. BP tiene mayor tasa de RC que MP (32 vs 13%) pero no tiene impacto en la supervivencia.

Combinaciones con inhibidores de proteosoma de nueva generación (Carfilzomib/Ixazomib): La combinación de Carfilzomib-Melfalán-Prednisona tiene resultados muy prometedores (ORR 92% y muy buena respuesta parcial 42%) con aceptables efectos adversos. La combinación de Carfilzomib-Ciclofosfamida-Dexametasonba CCD (bajas dosis) ORR 100% (53% RC y 22% RC estrictas) sin efectos adversos grado 3-4. Xazomib es un inhibidor de proteosoma oral que está siendo testado actualmente con MP en un ensayo fase I/II. Carfilzomib también se ha combinado con Lenalidomida y Dexametasona (Krd) en pacientes candidatos y no candidatos. El subanálisis de 23 pacientes ancianos mostró una elevada eficacia (ORR 100% con 65% de RC estrictas) y adecuado perfil de toxicidad. Se ha testado también la combi- nación de Ixazomib-Lenalidomida-Dexametasona (96% al menos PR, muy buena respuesta parcial 44% y RC 26%) con buena tolerancia.

Recientemente se ha autorizado en primera línea de tratamiento en pacientes no candidatos a TASPE se ha aprobado la utilización de Daratumumab en combinación con los esquemas utilizados ya en primera línea:

Daratumumab-Bortezomib-Melfalán-Prednisona (DVMP): El VMP ha sido uno de los estándares de tratamientopara pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. Su asociación con Daratumumab

tras un seguimiento de 18 meses reducía la probabilidad de progresar y/o de fallecer en un 50%. El seguimiento a los 28 meses, DVMP demostró superioridad frente a VMP, con una hazard ratio de 0,43, a pesar de no alcanzarse la mediana de la supervivencia libre de progresión. También se observó que la tasa de respuesta completa aumentaba hasta un 45%. La proporción de pacientes con enfermedad mínima residual negativa con DVMP llega a un 27% frente a un 7% con VMP. No se mostraron diferencias relevantes en la incidencia de acontecimientos adversos. El efecto adverso grado 3-4 fue la neutropenia, un 40% con DVMP y 39% con VMP. Sin embargo, la tasa de infecciones grado 3-4 fue mayor en el grupo de DVMP.

- Ciclo 1 (42 días): Daratumumab 16 mg/kg/semana intravenoso, Bortezomib 1,3 mg/m2 2 veces por semana las semanas 1, 2, 4 y 5, Melfalán 9 mg/m2 vía oral los días 1-4, Prednisona 60 mg/m2 vía oral los días 2-4, Dexametasona 20 mg vía intravenosa el día 1 y vía oral los días 8, 15, 22, 29 y 36, y Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 9, 16, 23, 30 y 37.
- Ciclos 2-9 (42 días): Daratumumab 16 mg/kg/3 semanas intravenoso, Bortezomib 1,3 mg/m2/semana las semanas 1, 2, 4 y 5, Melfalán 9 mg/m2 vía oral los días 1-4, Prednisona 60 mg/m2 vía oral los días 2-4, Dexametasona 20 mg vía oral los días 1 y 22, y Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 23.

- Ciclos 10 hasta progresión (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/4 semanas intravenoso, Dexametasona 20 mg vía oral el día 1 y Metilprednisolona 20 mg vía oral el día 2.

La inclusión de Daratumumab, requiere de pre-medicación 1-3 horas antes de cada infusión con corticoides (Dexametasona 20 mg vía intravenosa o vía oral), Paracetamol 650-1000 mg vía oral y antihistamínicos (Difenhidramina 25-50 mg vía intravenosa o vía oral). Se debe iniciar profilaxis antiviral para evitar la reactivación del virus Herpes Zoster. También, el día postinfusión de Daratumumab se debe administrar metilprednisolona a dosis bajas (<20 mg) o equivalente.

MANTENIMIENTO EN NO CANDIDATOS

Los estudios con Talidomida en pacientes mayores mejora la tasa y profundidad de las respuestas, la SLP pero no la SG pero es mal tolerada y una alta proporción de pacientes discontinua el tratamiento. El ensayo MM-015 compara MPR vs MPR-R sin diferencias en la SG de ambos grupos. El ensayo FIRTS Lenalidomida-Dexametasona 18 ciclos versus Lenalidomida-Dexametasona indefinido tampoco mostró ventaja en SG. Actualmente están en marcha ensayos con Carfilzomib e Ixazomib de mantenimiento en esta población.

5.2. TRATAMIENTO DE SEGUNA LÍNEA Y POSTERIORES

La mayor parte de los pacientes con MM recaen tras el tratamiento de primera línea. Hay que tener en cuenta una serie de consideraciones a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado (Tabla 4).

- **Presencia de daño terminal en órgano por la enfermedad recurrente.**
- **Medicamentos utilizados anteriormente, las respuestas observadas y el tiempo transcurrido desde la exposición previa.**
- **Realización de TASPE previo en los candidatos para el procedimiento.**
- **Toxicidad residual de la terapia previa.**
- **La médula ósea y la función de los órganos.**
- **Duración de respuestas iniciales.**
- **Presencia de anomalías cromosómicas de alto riesgo.**
- **Edad y estado funcional.**
- **Metas y preferencias del paciente.**

Tabla 4. Consideración para la elección del tratamiento tras recaída de MM.

A) Lenalidomida:

- Rd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- KRd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo pero no más de 3, no refractario primero, si tratamiento Brtezomib RP, no progresión/intolerancia Lenalidomida.
- Daratumumab-Rd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo. 3ª línea.

B) Pomalidomida:

- Pomalidomida-Rd: 2 tratamientos previos incluidos Lenalidomida y Bortezomib, y progresión al último.

C) Talidomida

D) Bortezomib:

- VD: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- PAD: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Daratumumab-VD: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.

E) Carfilzomib:

- Kd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo, no refractario 1°, si tratamiento Bortezomib RP.
- KRd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo pero no más de 3, no refractario 1°, si tratamiento Bortezomib RP, no progresión o intolerancia Lenalidomida.

F) Elotuzumab: inhibidor SLAMF7

- Elotuzumab Rd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.

G) Daratumumab: anti-CD38

- Daratumumab: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo con inhibidores de proteosoma y agente inmunomodulador, hayan obtenido respuesta, progresión último tratamiento, no tratados con otro anti-CD38.
    - Ciclos 1-2 (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/semana intravenoso y en el ciclo 1 Metilprednisolona 100 mg vía intravenosa los días 1 y 8, Metilprednisolona 60 mg vía oral los días 15 y 22,

Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 y 24. En el ciclo 2 Metilprednisolona 60 mg vía oral los días 1, 8, 15 y 22, Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 y 24.

- Ciclos 3-6 (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/2 semanas intravenoso, Metilprednisolona 60 mg vía oral los días 1 y 15, Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 2, 3, 16 y 17.
- Ciclos 7 hasta progresión (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/4 semanas intravenoso, Metilprednisolona 60 mg vía oral el día 1, Metilprednisolona 20 mg vía oral los días 2 y 3.

- Daratumumab-VD: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo.
  - Ciclos 1-3 (21 días): Daratumumab 16 mg/kg/semana intravenoso, Bortezomib 1,3 mg/m2 2 veces por semana las semanas 1 y 2, Dexametasona 20 mg vía intravenosa el día 1 del ciclo 1, 20 mg vía oral el día 1 de los ciclos 2 y 3, y los días 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 y 15 en los ciclos 1-3, y Metilprednisolona 20 mg vía oral el día 16.
  - Ciclos 4-8 (21 días): Daratumumab 16 mg/kg/3 semanas intravenoso, Bortezomib 1,3 mg/m2 2 veces por semana las semanas 1 y 2, Dexametasona 20 mg vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.
  - Ciclos 9 hasta progresión (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/4 semanas intravenoso, Dexametasona 20 mg vía oral el día 1 y Metilprednisolona 20 mg vía oral el día 2.

- Daratumumab-Rd: cuando hayan recibido al menos un tratamiento previo. En 3ª línea.
  - Ciclos 1-2 (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/semana intravenosa, Lenalidomida 25 mg vía oral los días 1-21, Dexametasona 20 mg vía intravenosa el día 1 del ciclo 1, 20 mg vía oral el día 1 del ciclo 2, y los días 2, 8, 9, 15 y 16, 22 y 23.
  - Ciclos 3-6 (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/2 semanas intravenoso, Lenalidomida 25 mg vía oral los días 1-21, Dexametasona 20 mg vía oral los días 1, 2, 15 y 16, y Dexametasona 40 mg vía oral los días 8 y 22.
  - Ciclos 7 hasta progresión (28 días): Daratumumab 16 mg/kg/4 semanas intravenoso, Lenalidomida 25 mg vía oral los días 1-21, Dexametasona 20 mg vía oral los días 1 y 2, y Dexametasona 40 mg vía oral los días 8,15 y 22.

Se pueden utilizar combinaciones con Lenalidomida, sobre todo Lenalidomida-Dexametasona. La Pomalidomida-Dexametasona está aprobada en pacientes que han llevado previamente inhibidor de proteosoma e inmunomodulador (2-3 líneas).El Bortezomib se puede utilizar en dobletes (VD) o tripletes combinado con Ciclofosfaida o Doxorrubicina. Carfilzomib se puede utilizar asociado a Dexametasona (no aporbado) o en combinación con Lenalidomida-Dexametasona (KRd).

Los inhibidores de histona deactelilasa (Vorinostat y Panobinostat) están siendo testados en ensayos fase 3 con resultados en tasas de respuestas y SLP pero sin impacto en la SG; la toxicidad, sobre todo gastrointestinal es elevada. Ixazomib en monoterapia tiene un 15% de respuestas y tras la fase 3 en combinación con Lenalidomida-Dexametasona está aprobado por la FDA para los pacientes en recaída (en Europa hasta aprobación se puede hacer uso compasivo gratuito).

Hay otros fármacos que actúan sobre vías de señalización como PI3K-AKT (Perifosina), inhibidores de m-TOR y sobre inhibidores del huso (ARRY-520). También se puede utilizar anticuerpos monoclonales. Elotuzumb es un anti-CS1 (SLAMF7). Se ha combinado con Lenalidomida-Dexametasona (ELOQUENT 1) con elevada tasa de respuestas y mejora en la SLP. Daratumumab es un anti-CD38 que está aprobado en monoterapia en el tratamiento de pacientes con MM que han llevado previamente inhibidores del proteosoma e inmunomoduladores. Múltiples ensayos en combinación apuntan a buenos resultados en pacientes R/R.

6. TRATAMIENTO DE SOPORTE

En los últimos años, la mortalidad y morbilidad de los pacientes con MM relacionada con las complicaciones infecciosas, renales y esqueléticas se ha visto reducidas con un incremento de la SG y reducción de la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de soporte ayuda a tratar los síntomas y complicaciones.

Enfermedad ósea, fracturas óseas y compresión medular: 70% lesiones líticas y 20% osteoporosis severa. Su prevención es con actividad física, ejercicio y bifosfonatos (Ácido Zoledrónico 4 mg o Pamidronato 60-90 mg vía intravenosa cada mes), ya que disminuyen las complicaciones óseas y retrasan su aparición. En el caso de Ácido Zoledrónico para evitar osteonecrosis de mandíbula, se debe realizar un examen odontológico previo con la eliminación de los focos infecciosos existentes, exodoncia. Se recomienda mantenerlo hasta un máximo de 2 años, y si la enfermedad sigue activa espaciar su administración cada 3 meses. Además, con el Ácido Zoledrónico se debe ajustar la dosis si insuficiencia renal y no administrarse si aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

- Si dolor óseo: analgesia desde Paracetamol a Morfina, asociado o no a AINES y relajantes musculares. Se deben evitar los AINES si insuficiencia renal.
- Si destrucción ósea y dolor importante con lesión localizada: radioterapia local 2-3 Gy. Si hay lesión neurológica por aplastamiento vertebral: considerarse la cirugía descomprensiva urgente (cimentaciones vertebroplastia o cifoplastia), sin olvidar los accesorios ortopédicos. Además, se debe iniciar inmediatamente y simultáneamente Dexametasona.

Hipercalcemia: la presentan 15-20% al diagnóstico derivada de la acción tóxica de las IgL. Constituye una urgencia en el MM, ya que favorece el desarrollo de insuficiencia renal (nefritis intersticial). Tratamiento:

- Se trata con hidratación, diuréticos de asa, y corticoides.
- El tratamiento actual más eficaz (90% de respuestas) es el Ácido Zoledrónico en dosis única de 4mg en infusión de 15 min cada 21 días.

Insuficiencia renal: 20% de los pacientes al diagnóstico presentan Cr >2mg/dL. Hay casos que apuntan 10% de IR grave con necesidad de diálisis al diagnóstico.

- Prevenir con hidratación, alcalinización y administración de QT, corrigiendo la hipercalcemia, tratando las infecciones y evitando los fármacos nefrotóxicos.
- En insuficiencia renal aguda: evitar Melfalán, y usar VAD (Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona), VBAD (Vincristina, Carmustina, Doxorubicina, Dexametasona) o Bortezomib y si es necesario diálisis.
- En insuficiencia renal grave o irreversible en pacientes con un MM quimiosensible debe recurrirse a la diálisis crónica.

Anemia:

- Si Hb<10 g/dl o con Hb entre 10-12 g/dl en pacientes con enfermedad cardíaca, debe emplearse Eritropoyetinas alfa o beta (30.000-40.000/semanal subcutáneo [sc]) o Darbepoetina alfa (2,25 µg/Kg/sem). Si no se observa respuesta (aumento de Hb de 1-2 g/dl) en 8 semanas suspender. Si Hb >12 g/dl, se debe reducir la dosis en un 50%. Si Hb>14 g/dl se debe suspender e iniciar a dosis reducidas si

la Hb cae <12 g/dl.

- Si Hb<8 g/dl estaría indicada la transfusión 2 concentrado de hematíes.
- Por supuesto, no debe olvidarse corregir otras posibles causas contaminantes de anemia como el déficit de hierro o de factores madurativos (Vitamina B12, Ácido Fólico, etc…)

Infecciones:

- Con el tratamiento habitual la neutropenia grave es poco frecuente.
- En caso de infección administrar antibióticos de amplio espectro evitando los nefrotóxicos como los aminoglucósidos.
- La profilaxis antifúngica no está indicada y la profilaxis antivírica sólo en pacientes que incorporan en su tratamiento inhibidores de proteosomas (Bortezomib o Carfilzomib) y glucorticoides.
- En caso de hipogammaglobulinemia policlonal grave e infecciones de repetición puede considerarse la administración de Gam-maglobulinas iv.
- Se recomienda la vacunación anual contra el neumococo y la gripe estacional.

7. FUTURAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO. EECC

Otros muchos agentes se encuentran actualmente en fases muy avanzadas de desarrollo clínico y puedan estar disponibles para su uso en los próximos meses. Entre éstos:

- Inhibidores de proteosoma: Oprozomib y Marizomib.
- Anticuerpos monoclonales anti-CD28: Isatuximab.
- Inhibidores de la *Kinesin spindle protein*: Arry-520 (Filanesib).
- Inhibidores de BCL-2: Venetoclax.
- Agentes inductores de daño del ADN: Zalypsis.
- Inhibidores de m-TORC: Everolimus, Temsirolimus.
- Inhibidores de ciclinas Kinasa-depencientes: Dinaciclib.

Además, actualmente existen múltiples ensayos clínicos (EECC) en curso para el tratamiento del MM, de los que podemos destacar:

EECC para MM primera línea

- Protocol 54767414SMM3001. A phase 3 Randhomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab versus Active Monitoring in Subjects with High-risk smoldering Multiple Myeloma: EC fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto. Los pacientes son aleatorizados 1:1 a recibir monitorización activa o Daratumumab sc (1800 mg cada semana los ciclos 1 y 2, cada 2 semanas los ciclos 3-6 y cada 4 semanas a partir del ciclo 7 hasta 39 o 36 meses. El ojetivo principal es evaluar si el tratamiento con Daratumumab sc aumenta SLP en comparación con monitorización activa en pacientes con MM asintomático de alto riesgo. Se incluirán los pacientes > 18 años, ECOG 0-1, diagnóstico MM asintomático de alto riesgo < 5 años.

- GEM-CESAR: Estudio fase II multicéntrico de Carfilzomib, Lenalidomida y Dexametasona (KRd) como inducción, seguido de Melfalán a altas dosis y trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica, consolidación con KRd y mantenimiento con Lenalidomida y Dexametasona en pacientes de edad inferior a 65 años con MM asintomático de alto riesgo de progresión a Mieloma sintomático. EC fase 2, multicéntrico, no aleatorizado y abierto. Los sujetos reciben inducción KRd por 6 ciclos, más acondicionamiento con MEL200 (Melfalán 200mg/m^2) y TASPE, más consolidación con KRd por 2 ciclos y finalmente mantenimiento Rd (Lenalidomida y Dexametasona) durante 2 años. El objetivo principal es evaluar la tasa de pacientes en RC, sin enfermedad mínima residual tras quimioterapia y TASPE. Se incluyen pacientes con 18–65 años, ECOG 0-1, MM asintomático con alto riesgo progresión, candidato a recibir quimioterapia a altas dosis y TASPE.
- GEM-CLARIDEX: Lenalidomida y Dexametasona (Rd) versus Claritromicina-Lenalidomida-Dexametasona (BiRd) como tratamiento inicial del MM. EC fase 3, randomizado y abierto para estudiar el tratamiento con Lenalidomida y Dexametasona, con y sin Claritromicina, en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante y que no han recibido tratamiento previo. Se randomiza en 1:1 BiRd versus Rd. El objetivo principal es comparar eficacia BiRd versus Rd. Se incluuen a pacientes ≥ 65 años, MM no tratado previamente. El tratamiento incluye:
    a) Claritromicina 500 mg/12h oral los días 1-28 de cada ciclo (28 días).
    b) Lenalidomida 25 mg/24h oral los días 1-21 de cada ciclo (28 días)

c) Dexametasona 40 mg/semana oral los días 1,8,15,22 de cada ciclo (28 días).

- GEM2014MAIN: Estudio fase 3 nacional, multicéntrico abierto aleatorizado, de tratamiento de mantenimiento con Lenalidomida y Dexametasona versus Lenalidomida, Dexametasona y MLN9708 tras y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para pacientes con MM sintomático de nuevo diagnóstico. EC fase 3 nacional, multicéntrico, comparativo, aleatorizado y abierto. Los sujetos se aleatorizan en 1:1 Lenalidomida–Dexametasona (Rd) o Lenalidomida–Dexametasona-MLN9708 (Ixazomib) durante 2 años (5 años). El objetivo principal es evaluar el impacto en SLP al añadir MLN9708 al tratamiento mantenimiento postrasplante con Lenalidomida-Ddexametasona. Se incluyen los pacientes 18-67 años, ECOG 0-2, tratados en EC GEM2012MENOS65 (inducción VRD-GEM + Acondicionamiento MEL200 o MEL140 + TASPE + Consolidación VRD-GEM) con respuesta mínima y no toxicidad atribuible Lenalidomida, Bortezomib, Dexametasona o TASPE.

    a) Lenalidomida 15 mg/24h oral los días 1-21 de cada ciclo (28 días)

    b) Dexametasona 20mg oral los días 1-4 y 9-12 de cada ciclo (28 días).

    c) Ixazomib 4 mg los días 1,8,15 de cada ciclo (28 días).

EECC para MM primera línea o refractario

- GEM-PEMBRESID: Ensayo clínico de fase 2, abierto, multicéntrico, del anticuerpo monoclonal anti-PD1 Pembrolizumab (MK-3475) como terapia de consolidación para pacientes con MM en los que persista enfermedad residual tras

tratamiento. EC fase 2, multicéntrico, nacional, un único grupo y abierto. El objetivo principal es evaluar eficacia Pembrolizumab (Pembrolizumab 200 mg iv /21 días durante 1 año, posibilidad extensión 1 año si beneficio clínico) administrado como terapia de consolidación en pacientes con MM con enfermedad residual tras un tratamiento previo administrado como primera o segunda línea de tratamiento en términos de mejora de respuesta. Se incluyen los pacientes > 18 años, con MM que hayan logrado buena respuesta pero con enfermedad residual tras finalizar tratamiento duración limitada como 1ª o 2ª línea.

- Protocol 54767414MMY2040. A multicenter phase 2 study to evaluate subcutneous Daratumumab in Combination with standard multiple mieloma treatment regimens. EC fase 2 multicéntrico, abierto. Daratumumab sc (1800 mg) en combinación con tratamiento estándar es seguro y eficaz en sujetos con nuevo diagnóstico o recaída/refractario. El objetivo principal es evaluar la eficacia con la tasa de respuesta global o muy buena respuesta parcial o mejor tasa. Se incluyen los pacientes con MM con enfermedad medible, > 18 años, ECOG≤2. Se realizan 4 cohortes:

    a) Daratumumab sc más VRd cada 21 días por 4 ciclos (candidatos TASPE).

    b) Daratumumab sc más VMP (nuevo diagnóstico no TASPE).

    c) Daratumumab sc más Rd (MM refractario/recaída).

    d) Daratumumab sc más Kd (primera recaída/refractario tras tratamiento con Lenalidomida).

- TCD14906: Estudio de fase ½ para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficiencia de Isatuximab en combinación con REGN2810 (Cemiplimab) en pacientes con MM en reaída/refractario. EC fase 1/2 multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto. En la Fase 2: 3 grupos con 3 o 2 brazos (Figura 3). El objetivo principal es evaluar la seguridad y tolerabilidad de Isatuximab y Cemiplimab y comparar la SG en los tratados con Isatuximab-Cemiplimab versus Isatuximab. Se incluyen sujetos > 18 años, MM con enfermedad medible, tratamiento previo con inmunomodulador e inhibidores de proteosoma, haber alcanzado respuesta y haber recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento.

- ***If RP2D is DL1:***
  - ***Arm 1 (control): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W***
  - ***Arm 2 (DL1): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W + Cemiplimab 250 mg Q2W***
  - ***Arm 3 (DL-1): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W + Cemiplimab 250 mg Q4W***

- ***If RP2D is DL-1:***
  - ***Arm 1 (control): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W***
  - ***Arm 2 (DL-1): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W + Cemiplimab 250 mg Q4W***
  - ***Arm 3 (DL-2): Isatuximab 10 mg/kg Q2W + Cemiplimab 250 mg Q4W***

- ***If RP2D is DL-2:***
  - ***Arm 1 (control): Isatuximab 10 mg/kg QWx4 followed by Q2W***
  - ***Arm 2 (DL-2): Isatuximab 10 mg/kg Q2W + Cemiplimab 250 mg Q4W***

Figura 3. Diseño de EC TCD14906.

- EFC15246: Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of Isatuximab combined with Carfilzomib and Dexamethasone versus Carfilzomib with Dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple mieloma previously treated with 1 to 3 prior lines. EC fase 3 multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto. Los sujetos se randomizan en

1:1 en Isatuximab–Carfilzomib-Dexametasona (Isatuximab-Kd) o Carfilzomib-Dexametasona (Kd). El objetivo principal es evaluar el beneficio de Isatuximab-Kd en SLP comparado con Kd en pacientes recaída/refractario previamente tratado 1 -3 líneas. Se incluyen pacientes > 18 años, MM recaída/refractario previamente tratado 1 -3 líneas

a) Isatuximab 10mg/kg semanalmente el ciclo 1, cada 2 semanas siguientes ciclo 28 días.

b) Carfilzomib 56 mg/m2 dos veces semana.

c) Dexametasona 10 mg días 22 y 23 de cada ciclo.

- EMN14/54767414MMY3013: A phase 3 study comparing Pomalidomide and Dexamethasone with or without Daratumumab in subjects with relapsed or refractory multiple mieloma who have received at least one prior line of therapy with both Lenalidomide and Proteasome Inhibitor. EC fase 3 multicéntrico, randomizado, controlado y abierto. Los sujetos se randomizan en 1:1 con Daratumumab-Pomalidomida-Dexametosa o Pomalidomida-Dexametasona cada 28 d hasta progresión. El objetivo principal es comparar SLP ambos brazos. Se incluyen pacientes con MM con enfermedad medible, ECOG≤2, hayan recibido tratamiento previo con inhibidores de proteosoma y Lenalidomida, hayan respondido como mínimo con respuesta parcial (RP) y evidencia progresión. Los sujetos que hayan recibido una línea de tratamiento deben haber progresado dentro de los 60 días tras finalizar régimen con Lenalidomida.

  a) Daratumumab 16 mg/kg iv o 1800 mg sc semanalmente durante 8 semanas, cada 2 semanas durante 16 semanas y administración mensual hasta progresión.

b) Pomalidomida 4mg/24h durante 21 días con ciclos de 28 días.

c) Dexametasona 40mg los días 1,8,15,22 de cada ciclo.

- CC-4047-MM-013: Estudio en fase II, multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia y la seguridad de Pomalidomida (cc-4047) en combinación con dosis bajas de Dexametasona en sujetos con MM recurrente o resistente al tratamiento y con insuficiencia renal moderada o grave, incluidos los sujetos sometidos a hemodiálisis. EC fase 2, multicéntrico y abierto. Se establecen 3 cohortes pacientes con mismo tratamiento según la insuficiencia renal:

  a) Cohorte A insuficiencia renal moderada ClCr=30–45 ml/min.

  b) Cohorte B insuficiencia renal grave ClCr< 30 ml/min.

  c) Cohorte C insuficiencia renal grave en hemodiálisis.

  El objetivo principal es evaluar la eficacia de la combinación de Pomalidomida y dosis bajas de Dexametasona en sujetos con MM recurrente e insuficiencia renal. Se incluyen los sujetos con MM o resistente y con insuficiencia renal moderada o grave que requieren, o no, hemodiálisis. Deben haber recibido Lenalidomida.

  a) Pomalidomida 4 mg/24h durante 21 días con ciclos 28 días.

  b) Dexametasona 40 mg los días 1,8,15,22 de cada ciclo.

- CC-93269-MM-001: A phase 1, open-label, dose finding study of CC-93269, a BCMA x CD3 T Cell Enganging Antibody, in subjects with relapsed and refractory multiple mieloma. EC fase 1, multicéntrico y abierto con escalado de dosis. El

objetivo principal es evaluar la seguridad y tolerabilidad de CC-93269 en sujetos con MM refractario/recaída. Definir la dosis máxima tolerada, dosis no tolerada y la dosis recomendada para la fase 2. Se incluyen pacientes > 18 años, ECOG 0-1, con MM refractario/recaída y tratamiento previo 3 líneas.

8. CRITERIOS IMWG DE RESPUESTA

8.1. CRITERIOS DE RESPUESTA ESTÁNDARD

Se utilizan los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG). Los criterios de respuesta estándar son:

1. Respuesta completa (RC): se requieren las 3 condiciones:

   a) Ausencia de componente monoclonal en suero y orina, comprobada por inmunofijación.
   b) Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas si hubiera al diagnóstico.
   c) Menos de 5% de CP en médula ósea.
   d) Si enfermedad sólo medible por IgL libres en suero: ratio IgL libres en suero normal.

2. Respuesta completa estricta (RCs): RC además de estos dos criterios:

   a) Ratio de IgL libres en suero normal.
   b) Ausencia de CP clonales en médula ósea en la biopsia por inmunohistoquímica.

3. Respuesta parcial muy buena (MBRP): se debe cumplir uno de los criterios:

   a) Componente monoclonal sérico o en orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis.
   b) Reducción ≥90% del componente monoclonal sérico y componente monoclonal urinaio <100 mg/24 horas.

Si la enfermedad solo es medible por IgL libres en suero, se requiere una disminución ≥90% en la diferencia del valor absoluto de la cadena ligera libre alterada menos no alterada con ratio de IgL libres en suero persistentemente anormal.

4. Respuesta parcial (RP):

a) Reducción del componente monoclonal en suero ≥50% hasta 90% y reducción del componente monoclonal en orina ≥90% (siendo <200 mg/horas en orina).

b) Disminución del tamaño de plamocitomas de partes blandas ≥50% si hubiera al diagnóstico.

Si la enfermedad solo es medible por IgL libres en suero, se requiere una disminución ≥50% en la diferencia del valor absoluto de la cadena ligera libre alterada menos no alterada con ratio de IgL libres en suero persistentemente anormal.

Si el componente monoclonal en suero y/o orina y las IgL libres en suero no son medibles, se requerirá una disminución ≥50% de las CP, suponiendo que el porcentaje basal de CP es ≥30%.

5. Respuesta mínima (RM):

a) Reducción del componente monoclonal en suero ≥25% hasta 49% y reducción del componente monoclonal en orina ≥50% hasta 59% (siendo >200 mg/horas en orina).

b) Disminución del tamaño de plamocitomas de partes blandas entre 25-49% si hubiera al diagnóstico.

c) No aumento en el número o tamaño de las lesiones óseas.

6. Enfermedad progresiva o recaída (EP): Incremento ≥25% con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno de los siguientes parámetros:

- Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser ≥0,5 g/dL).
- Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥200 mg/24horas en orina).
- Para los pacientes con enfermedad no medible ni en suero ni en orina se requiere un incremento absoluto >100 mg/L de la diferencia entre los niveles de IgL libres alterada menos la no alterada.

- Incremento ≥25% de la infiltración de la médula ósea por CP (el incremento absoluto debe ser ≥10%).
- Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o incremento del tamaño de los existentes previamente.
- Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero >11,5 mg/dL) que pueda ser atribuible exclusivamente al MM.

7. Enfermedad estable (EE): no cumplen criterios de RC, RCs, MBRP, RP, RM o EP.

El resumen de los criterios de respuesta estándar IMWG se muestran en la tabla 3. El uso de anticuerpos monoclonales IgG como Daratumumab y Elotuzumab, pueden interferir en la interpretación de la respueta. Para evitar errores en la interpretación se pude hacer uso del DIRA-test.

<table>
<tr><th>TIPO DE RESPUESTA</th><th>CMs</th><th>CMo</th><th>IFs</th><th>IFo</th><th>CP en MO</th><th>IHQ/CMF</th><th>Plasmocitomas</th><th>Ratio CLLs</th></tr>
<tr><td>RCs</td><td colspan="4" rowspan="2">Negativo</td><td rowspan="2"><5%</td><td>Negativo</td><td rowspan="2">No</td><td>Normal</td></tr>
<tr><td>RC</td><td rowspan="4">NA</td><td rowspan="4">NA</td></tr>
<tr><td>MBRP</td><td>Reducción >90%</td><td><100 mg/24 h</td><td rowspan="2">Positivo</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>RP</td><td>Reducción >50-89%</td><td>Reducción >90% y/o <200 mg/24 h</td><td>Reducción >50% (si al diagnóstico >30%)</td><td>Reducción >50% del tamaño del plasmocitoma</td></tr>
<tr><td>EE</td><td colspan="8">No cumple criterios RCs, RC, MBRP, RP ni EP</td></tr>
</table>

CLLs: cadenas ligeras libres en suero; CMF: citometría de flujo; CMo: componente monoclonal en orina; CMs: componente monoclonal en suero; CP: células plasmáticas; EE: enfermedad estable; IFo: inmunofijación de orina; IFs: inmunofijación de suero; IHQ: inmunohistoquímica; MBRP: muy buena respuesta parcial; MO: médula ósea; NA: no aplica; RC: respuesta completa; RCs: respuesta completa estricta; RP: respuesta parcial.

Tabla 3. Valoración de la respuesta según criterios IMWG.

Todas las categorías de respuesta (RC, RCs, MBRP, RP) requieren de dos determinaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes del inicio de

un nuevo tratamiento. La RC, RP y RR requieren también evidencia de no aparición de nuevas lesiones óseas si se realizaron pruebas de imagen.

- Los estudios radiológicos no son necesarios para establecer los criterios de respuesta.
- Los estudios de médula ósea no necesitas ser repetidos para confirmar la respuesta.
- La enfermedad medible se define como al menos una de estas 3 medidas:
  - Componente monoclonal en suero ≥1 g/dL.
  - Componente monoclonal en orina ≥200 mg/24 horas.
  - IgL libres en suero alteradas ≥100 mg/L, con ratio de IgL libres normal.

8.2. CRITERIOS DE PROGRESIÓN Y RECAÍDA

El MM en progresión o en recaída es aquel que tras un periodo sin tratamiento sin que existan criterios de enfermedad recidivante/refractaria o primariamente refractaria.

El MM refractario es aquel que no presenta respuesta valorable al tratamiento (fallo/respuesta mínima/progresión) en pacientes en tratamiento de 1ªn línea o rescate. Es por tanto, el no respondedor y se puede clasificar en:

- MM recidivante/refractario-recaída: es aquel que alcanzó al menos una respuesta menor en un tratamiento anterior, pero que progresa durante el tratamiento o antes de 60 días de haberlo finalizado.

- MM primariamente refractario: es aquel que en ningún momento alcanzó una respuesta ni siquiera menor.
- MM en recaída: previamente tratado que progresa y existe la necesidad de tratar y no reúna criterios de mieloma refractario.
    - Precoz (<1año tras la inducción/TASP)
    - Intermedia (1-3 años tras el TASP)
    - Tardía (>3 años tras el TASP)

8.2.1. Sin indicación de iniciar nueva línea de tratamiento

1. Progresión biológica, si existe uno o más de los criterios, partiendo de la base de un incremento >25% de los valores basales de:
    - Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser ≥0,5 g/dL).
    - Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser ≥200 mg/24horas en orina).
    - Para los pacientes con enfermedad no medible ni en suero ni en orina se requiere un incremento absoluto >100 mg/dL de la diferencia entre los niveles de IgL libres alterada menos la no alterada.
    - Sólo en pacientes con enfermedad no medible en suero ni en orina ni por IgL libres en suero, incremento ≥10% de CP en la infiltración de la médula ósea.
2. Recaída desde la RC, útil para medir la SLP, si existe uno o más de los criterios:

- Reaparición de componente monoclonal sérico o en orina por inmunofijación o electroforesis.
- Aparición de ≥10% de CP en la infiltración de la médula ósea.
- Aparición de cualquier signo de progresión clínica.

3. Recaída desde la enfermedad mínima residual negativa, útil para medir la SLP, si existe uno o más de los criterios:

- Pérdida de la enfermedad mínima residual negativa por aspirado medular y/o biopsia medular (Next-Generation-Flow o Next-Genration-Sequencing)
- Reaparición de componente monoclonal sérico o urinario por inmunofijación o electroforesis.
- Aparición de ≥5% de CP en la infiltración de la médula ósea.
- Aparición de cualquier signo de progresión clínica (nuevos plasmocitomas, lesiones líticas o hipercalcemia).

8.2.2. Con indicación de iniciar nueva línea de tratamiento

1. Recaída clínica: requiere 2 evaluaciones consecutivas.

- Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas. Las fracturas osteoporóticas no son criterios de progresión.
- Incremento de lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas ya conocidas, este incremento se define como del 50% (al menos de 1 cm).
- Aparición de anemia, hipercalcemia e incremento de creatinina según la definición de los criterios CRAB.
- Síndrome de hiperviscosidad atribuido al componente monoclonal.

2. Incremento significativo del componente monoclonal en dos determinaciones consecutivas separadas en al menos 2 meses y en ausencia de recaída clínico/biológica:

    - Duplicación del componente monoclonal en suero (mínimo 0,5 g/dL) o incremento absoluto >1 g/dL.
    - Aumento del componente monoclonal en orina de 500 mg/ 24 horas.
    - Aumento de las IgL libres alteradas >200 mg/L (con ratio anormal) o un aumento superior al 20%.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del Cáncer en España. [Internet]; 2017 [citado Junio 2019. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf

2. Low E. ¿Qué es el mieloma? Información general sobre la enfermedad. AEAL. [Internet]; 2008 [citado Junio 2019. Disponible en: http://www.aeal.es/mieloma-multiple-espana/1-que-es-el-mieloma-multiple/].

3. Ammermmann I, Anderson S. Analyzing and Forecasting the Commercial Outlook for Drugs on the Market. Forecast. Decision Resources Group; 2015.

4. Estadísticas importantes sobre el mieloma múltiple. American Cancer Society. [Internet]. [citado 2019 Mayo. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/estadisticas-clave.html].

5. Las cifras del Cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]; 2017 [citado Junio 2019. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf].

6. iSanidad. [Internet]. [citado Mayo 2019. Disponible en: http://isanidad.com/104421/en-espana-se-estima-que-hay-alrededor-de-12-000-pacientes-con-mieloma-multiple-con-unos-2-000-nuevos-casos-al-ano/].

7. Mieloma múltiple. American Cancer Society. [Internet]. [citado Mayo 2019. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple.html].

8. De Ribas Otero B, Álvarez Álvarez B. Gammapatía monoclonal de significado incierto. A propósito de un caso. SEMERGEN. 2006;32(6):299-303.

9. Guillermo Conte L, Esteban Braggio, Gastón Figueroa, Rafael Fonseca. La genética como factor pronóstico y terapéutico en el mieloma múltiple. Rev Méd Chile 2009; 137: 552-558.

10. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispensieri A et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. Mayo Clin Proc. 2017 Apr; 92(4): 578–598.

11. Guía clínica mieloma múltiple. GREMI. Grupo Español de Estudios de Miloma Múltiple de la Comunidad Valenciana. 3ª Edición. 2017.