

Tratamiento del mieloma múltiple en paciente candidato a trasplante. Desafíos en la región: experiencia en Uruguay

Diagnosis and management of MM in transplant
eligible patients. Current experience in Uruguay.

Riva E¹, Villano F¹, Bove V¹

¹*Catedra de Hematología Hospital de Clínicas. Montevideo*

eloisariva@hotmail.com



**MIELOMA MÚLTIPLE
EN PACIENTE
CANDIDATO
A TRASPLANTE**

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20
Número Extraordinario: 40 - 45
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: Mieloma Múltiple,
candidatos a trasplante,
tratamiento.

Keywords: Multiple Myeloma,
transplant-candidates,
myeloma therapy.

Resumen

En los últimos años ha habido cambios significativos en el diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple, con notoria mejoría en sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Para pacientes candidatos a trasplante, la estrategia de tratamiento incluye un plan de inducción basado en tres fármacos y consolidación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El mantenimiento posterior es discutido, recomendándose en especial en los pacientes que no logran remisión completa. La incorporación de las nuevas opciones de tratamiento no ha sido uniforme en los diversos países. La conducta terapéutica y el gran

desafío en la práctica cotidiana consiste en asistir adecuadamente a nuestros pacientes, basados en la evidencia y optimizando los recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de las neoplasias en general y 10% de las neoplasias hematológicas. La incidencia anual reportada a nivel internacional es de 4/100000⁽¹⁾. Predomina en el sexo masculino (1,4:1), con una media de edad al diagnóstico de 65 años; 10% se detecta en menores de 50 años⁽²⁾.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y predisposición a infecciones. El compromiso extramedular es infrecuente (2% al comienzo, 8% en recaída) pero de pésimo pronóstico. Hasta 2014, la definición de MM se basaba en las manifestaciones clínicas de daño de órgano blanco.

La identificación de biomarcadores asociados con alto riesgo de progresión a MM así como la demostración de mejoría en supervivencia libre de progresión y, más recientemente, supervivencia global luego de intervención terapéutica precoz, llevaron a la publicación de nuevos criterios diagnósticos del IMWG⁽³⁾.

Criterios diagnósticos revisados del Grupo Internacional de Mieloma (IMWG) para mieloma múltiple y mieloma múltiple indolente:
<p>Definición de mieloma múltiple:</p> <p>Infiltración plasmocitaria clonal en MO $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia* y uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:</p> <p>– Eventos definitorios de mieloma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia: calcio sérico corregido (total) > 11 mg/dl. • Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl o depuración de creatinina < 40 ml/min (medido o estimado por ecuaciones validadas). • Anemia: hemoglobina (Hb) < 10 g/dl o > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal. • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía, TAC o PET-CT. <p>– Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración plasmocitaria clonal en MO $\geq 60\%$. • Ratio de cadenas livianas libres comprometida / no comprometida en suero $\geq 100^{**}$. • > 1 lesión focal ≥ 5 mm en resonancia nuclear magnética (RNM). <p>* Clonalidad: establecida mediante la restricción de cadenas livianas κ/λ por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea: estimado preferiblemente a partir de la biopsia de médula ósea, en caso de disparidad entre aspirado y biopsia debe ser usado el de más alto valor.</p> <p>** La cadena liviana comprometida debe ser ≥ 100 mg/L.</p>

La supervivencia global del MM ha aumentado notablemente en la última década, alcanzando actualmente una mediana de 6-7 años. En los pacientes candidatos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT) la supervivencia a 4 años supera el 80%. Los factores que condicionan la misma son variados, fundamentalmente basados en la biología

de la enfermedad (anomalías citogenéticas, LDH y β_2 microglobulina). La estadificación de Durie-Salmon se correlaciona con la masa tumoral en médula ósea y evalúa el daño de órgano blanco (**Tabla 1**)⁽⁴⁾. En la actualidad se utilizan nuevos puntajes pronósticos basados en estudios de laboratorio, que predicen pronóstico y supervivencia global (**Tablas 2 y 3**)^(5,6).

Tabla 1. Estadificación de Durie-Salmon

<p>Estadio I: todos los siguientes: Hb > 10 g/dl, Ca sérico ≤ 12 mg/dl, Rx ósea normal o plasmocitoma solitario único, componente monoclonal bajo (IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl o proteinuria BJ < 4 g/24hs).</p>
<p>Estadio II: no es I ni III.</p>
<p>Estadio III: Uno o más de los siguientes: Hb $< 8,5$ g/dl, Ca sérico > 12 mg/dl, > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal, componente monoclonal IgG > 7 g/dl o IgA > 5 g/dl o proteinuria BJ > 12 g/24hs.</p>

Cada estadio se subdivide en A: Creatininemia < 2 mg/dl o B: Creatininemia ≥ 2 mg/dl

Tabla 2. International Staging System

Estadio	Criterio	Sobrevida (meses)
I	b2MG < 3,5 mg/l Albúmina ≥ 3,5 g/dl	62
II	No clasificable ni en I ni en III	45
III	b2MG > 5,5 mg/l	29

Tabla 3. Revised International Staging System (R-ISS)

Estadio	Criterio	Sobrevida Global (5 años)
I	ISS I, ausencia de alteraciones cromosómicas de alto riesgo por FISH y LDH normal	82%
II	No clasificable ni en estadio I ni III	62%
III	ISS III y alteraciones cromosómicas por FISH de riesgo alto y/o LDH elevada	40%

Se consideran alteraciones cromosómicas de riesgo alto la presencia de del(17p), t(4;14) y/o t(14;16). La sobrevida libre de progresión a 5 años para los estadios I, II y III fue 55%, 36% y 24%, respectivamente⁽⁶⁾.

Los nuevos criterios diagnósticos establecidos por el IMWG, que incluyen el uso de biomarcadores específicos y estudios de imagen de mayor sensibilidad como RMN y/o PET-CT, permiten iniciar el tratamiento antes de la ocurrencia de daño de órgano blanco.

La estrategia terapéutica se determina en función de la estratificación de riesgo, comorbilidades del paciente y la posibilidad de realización de ASCT, obviamente ajustados a la disponibilidad de recursos terapéuticos disponibles en cada país.

Tratamiento de inducción: el objetivo es lograr reducir la carga tumoral al máximo, logrando la remisión completa de la enfermedad. En los pacientes candidatos a ASCT el plan, además de ser bien tolerado y lograr respuestas profundas y sostenidas, debe preservar los precursores hematopoyéticos. Los regímenes de tratamiento en los pacientes candidatos a trasplante se basan en la asociación de inhibidores de proteasomas (bortezomib, carfilzomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) asociados a corticoides y antracíclicos o alquilantes. Las dosis bajas de dexametasona (40 mg semanal) se han asociado con mayor sobrevida y menor toxicidad com-

parados con los que utilizaban altas dosis y son las actualmente recomendadas en todos los esquemas⁽⁷⁾. Tres estudios randomizados compararon la inducción basada en 2 fármacos (talidomida-dexametasona y bortezomib-dexametasona) con 3 fármacos (bortezomib-talidomida-dexametasona), comprobando superioridad en RC y VGPR pre y post ASCT⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El uso de diversas combinaciones de bortezomib (bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona, bortezomib-talidomida-dexametasona, bortezomib-lenalidomida-dexametasona) es altamente eficaz en mieloma de reciente diagnóstico en el paciente candidato a trasplante y, en algunos trabajos, ha mostrado superar el mal pronóstico determinado por ciertas alteraciones genéticas como la t(4,14) y del(17p)⁽⁸⁾. La administración subcutánea y semanal de bortezomib ha mostrado reducir la neuropatía periférica, una de las complicaciones principales inducida por el fármaco⁽¹¹⁾.

Ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona: como tratamiento de inicio, este plan mostró tasas elevadas de respuesta global (88%), con 61% VGPR o más y 39% RC/nCR con PFS a 5 años de 42% y OS 70%^(12,13). Otros estudios posteriores han confirmado estas tasas de respuesta elevadas, aún en pacientes con citogenética desfavorable⁽¹⁴⁾.

El triple plan de bortezomib-lenalidomida-dexametasona mostró buena tolerancia y elevada actividad

en pacientes con comienzo de MM sin tratamiento previo, logrando respuesta parcial (RP) o más en 100% y muy buena respuesta parcial (VGPR) o más en 74%. La sobrevida libre de progresión (PFS) a 18 meses fue 75% y la sobrevida global (OS) 97%, con o sin trasplante autólogo. Los estudios IFM 2008 y EVOLUTION confirmaron estas tasas elevadas de respuesta y buena tolerancia. Un ensayo reciente fase III mostró mejor respuesta global, sobrevida libre de progresión o global en pacientes tratados con bortezomib-lenalidomida y dexametasona comparado con lenalidomida⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Las guías NCCN para MM en su versión 2016⁽¹⁹⁾ incluyen como opciones terapéuticas (categoría 1) para pacientes sin tratamiento previo y candidatos a ASCT las basadas en bortezomib y dexametasona (como biterapia o asociados a ciclofosfamida, lenalidomida, doxorubicina o talidomida) así como el plan de lenalidomida-dexametasona. Nuevas opciones de tratamiento como carfilzomib-lenalidomida-dexametasona o ixazomib-lenalidomida-dexametasona son incluídas como planes con categoría 2A.

Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

El ASCT es la estrategia estándar en pacientes sin comorbilidad relevante, dado que mostró mejoría significativa de la PFS y OS⁽²⁰⁾. Esta recomendación se basa en los resultados comparados con los planes de tratamiento disponibles antes de la aparición de nuevas drogas que han mejorado la PFS y OS. El rol del ASCT en primera línea es discutido actualmente, en particular en pacientes de riesgo estándar, ya que se ha mostrado beneficio en OS cuando se reserva para la recaída. Debemos tener en cuenta que la estrategia de diferir el ASCT implica la realización de cosecha de células madre y conservación luego del primer plan de tratamiento, lo cual no siempre es autorizado por las diversas instituciones asistenciales. Además, el grupo PETHEMA y otros han confirmado el rol del trasplante en primera línea luego del advenimiento de las nuevas drogas, por lo cual se mantiene la recomendación de ASCT en primera línea^(21,22).

Existe controversia respecto a la consolidación post ASCT, así como al plan de mantenimiento. Hasta la fecha se considera adecuado realizar mantenimiento en los pacientes que no logran al menos una VGPR post ASCT. Las opciones avaladas son talidomida o lenalidomida (categoría 1), aceptándose también el bortezomib (2A)⁽¹⁹⁾.

Nuevas opciones terapéuticas han sido aprobadas recientemente a nivel internacional para el MM en recaída, incluyendo daratumumab, elotuzumab, ixazomib, panobinostat, carfilzomib, pomalidomida, etc. Esto genera una amplia gama de opciones que permitirá en el futuro realizar un tratamiento cada vez más adecuado a cada paciente y, eventualmente, la curación de esta enfermedad. Por el momento no son opciones disponibles en nuestro país ni en la mayoría de los países de la región.

Situación actual del MM en el Uruguay

Nuestro país presenta una población de 3.3 millones de habitantes, de los cuales 93% habita a nivel urbano, 50% en la capital, Montevideo. El cáncer es la segunda causa de muerte luego de la patología cardiovascular. La incidencia estimada de MM es 120 casos/año. El diagnóstico es factible de ser realizado adecuadamente. Se dispone en todos los centros regionales de estudios inmunoproteicos en suero y orina así como rutinas básicas. Los estudios de inmunofenotipo, citogenético, FISH y cadenas livianas libres se realizan exclusivamente en centros de Montevideo, siendo el envío de muestras rápido y sencillo. Sin embargo, no hay cobertura para la financiación de estos estudios en todas las instituciones, por lo cual hay pacientes en quienes no se realizan. Los estudios de imagen (Rx, RMN y TC) pueden realizarse en los centros regionales. La normativa actual que regula la solicitud de PET-TC incluye los pacientes con MM indolente o activo en quienes las técnicas de imagen previamente citadas no hayan podido definir el diagnóstico o en quienes su realización permita definir la conducta terapéutica.

La cobertura de medicación específica es insuficiente. El Ministerio de Salud Pública da cobertura para melfalán, ciclofosfamida, corticoides, bifosfonatos y talidomida. El Fondo Nacional de Recursos, entidad pública no estatal, brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada así como a medicamentos de alto costo. La cobertura es válida para toda la población residente en el país, usuaria del Sistema Nacional Integrado de Salud. En este marco desde 2011 otorga cobertura de bortezomib para pacientes con comienzo de MM de alto riesgo citogenético (incluyendo del(17p), t(4;14), t(14;16), del(13q) e hipodiploidía), insuficiencia renal con creatininemia > 2 mg/dl así como MM en recaída. La autorización de dicho medicamento se otorga por un máximo de 6 ciclos.

No existe, en cambio, cobertura por las instituciones asistenciales públicas o privadas ni el Ministerio de Salud Pública para lenalidomida ni otros fármacos dirigidos a esta patología. El Fondo Nacional de Recursos otorga, además, cobertura para la realización del ASCT en primera línea y/o recaída a todos los pacientes, independientemente de su prestador de salud. Existen 4 centros de trasplante avalados para realizar dicho procedimiento, regulados por el Ministerio de Salud Pública.

Hasta la fecha no había datos nacionales referidos a esta patología. El Registro Nacional de Mieloma Múltiple es el primer estudio prospectivo que ha recabado información exhaustiva de todos los pacientes en quienes se ha diagnosticado esta enfermedad en el período enero 2012-enero 2015. Fue iniciado en octubre 2014; los pacientes han sido captados a partir de datos aportados por los hematólogos tratantes, las historias clínicas y los informes de mielograma e inmunofenotipo. Con una cobertura hasta la fecha de 84% del total de instituciones del país, se han registrado 210 pacientes. Los resultados de un análisis preliminar muestran una mediana de 67 años al diagnóstico (33-94 años), siendo 52% IgG, 27% IgA y 17% a cadenas livianas; 40% presenta insuficiencia renal al comienzo. La mayoría de los pacientes se diagnostica en estadio avanzado (82% Durie-Salmon III, 49% ISS 3). La evaluación citogenética convencional se realizó en 78% y el FISH en 64% de los pacientes. Hubo un elevado porcentaje de resultados normales para ambas técnicas, posiblemente dado que los centros en ese período realizaban el análisis sin selección de células CD138, algo que en la actualidad se ha corregido.

Los planes de tratamiento utilizados preferentemente, en primera línea, fueron: CTD y CYBORD en pacientes candidatos a ASCT y melfalán-dexametasona, melfalán-prednisona-talidomida, melfalán-prednisona-bortezomib o melfalán-prednisona en pacientes no candidatos. Discriminados por edad, 93% de los pacientes menores de 65 años recibieron planes que incluyen al menos una de las nuevas drogas (talidomida o bortezomib) en tanto en mayores de 65 años esto ocurre en un 61%. Ningún paciente recibió lenalidomida como plan de primera línea. De los pacientes candidatos, 65% recibió ASCT en primera línea. No fueron trasplantados pacientes candidatos que estuvieran en diálisis.

Dado el corto tiempo de seguimiento y que aún

continuamos el reclutamiento, las repuestas a tratamiento y sobrevida no han sido calculadas aún. Éste es el primer registro sobre MM en Uruguay. Su mayor relevancia es poder aportar datos de esta patología en nuestro país en relación a las características de presentación, planes utilizados, respuesta a los mismos. Conocer estos aspectos nos permitirá identificar déficits y definir estrategias para superarlas, optimizando los recursos de modo racional y dando a los pacientes una asistencia de calidad acorde al estado actual del conocimiento.

Declaración de conflictos de interés:

Las autoras declaran que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(10):998-1009.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 2004 December 1;101(11):2667-74.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-548.
4. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36:842-854.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3412-3420.
6. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015;33:2863-2869.
7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide

- plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 29-37.
8. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010;376(9758):2075-85.
 9. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011;118(22):5752-8.
 10. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120(8):1589-96.
 11. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V et al. Once-versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;115:3416-3417.
 12. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009;23:1337-134.
 13. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2014;167:563-565.
 14. Einsele H, Liebisch P, Langer C et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial) [abstract]. *Blood.* 2009;114:Abstract 131.
 15. Richardson PG, Weller E, Lonial S et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010;116:679-686.
 16. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol.* 2014;32:2712-2717.
 17. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVALUATION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012;119:4375-4382.
 18. Durie B, Hoering A, Rajkumar SV et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777 [abstract]. *Blood.* 2015;126:25.
 19. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Multiple Myeloma. v3.2016.
 20. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335:91-97.
 21. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120:1589-1596.
 22. Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371:895-905.