

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA



**ANÁLISIS DE RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO EN PACIENTES  
CON MIELOMA MÚLTIPLE NO  
CANDIDATOS A TRASPLANTE DE  
PROGENITORES  
HEMATOPOYÉTICOS EN EL HURH  
ENTRE 2015-2019**

Irene Calle Bringas

Tutor: Dr. Luis Javier García Frade

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

## ÍNDICE

Resumen y palabras clave .....	1
1. Introducción .....	2
2. Objetivos .....	10
3. Materiales y métodos .....	10
4. Resultados .....	11
5. Discusión .....	17
6. Conclusiones .....	18
7. Bibliografía .....	19

## RESUMEN

El mieloma múltiple es la gammapatía monoclonal maligna más frecuente. Su incidencia aumenta con la edad y es algo menor en mujeres que en hombres. Se caracteriza por la clínica CRAB. Para diagnosticarlo se emplea el estudio histológico de la médula ósea, que usualmente se realiza mediante aspirado, además de pruebas de imagen y analíticas de sangre y orina. En el estadiaje se utiliza la clasificación ISS-R, que se relaciona con el pronóstico. Otros factores pronósticos que impactan en la supervivencia son la presencia de citogenética de alto riesgo y la función renal del paciente. Los tratamientos más empleados en pacientes que no son candidatos a trasplante son DARA-VMP y RD en primera línea y VMP y MPT en segunda línea.<sup>1, 2</sup>

Hoy en día, la supervivencia global (SG) a los 5 años en estos pacientes se sitúa en torno al 40%.<sup>3</sup>

En este estudio retrospectivo, se apreció que la SG de un grupo de 52 pacientes tratados en el HURH en el periodo comprendido entre 2015-2019, fue superior a la documentada en la literatura. Se observó que la supervivencia estaba influida por el estadio ISS-R, la presencia de alteraciones citogenéticas y el tratamiento empleado en primera línea. Sin embargo, no se encontró diferencias en la supervivencia según el sexo, el tipo de mieloma ni el tratamiento usado en segunda línea.

## PALABRAS CLAVE

Mieloma múltiple, supervivencia, Sistema Internacional de Estadiaje Revisado, citogenética de alto riesgo, líneas de tratamiento.

## 1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna, esto es, la proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas, (último estadio madurativo de la serie linfocítica B), que producen una proteína homogénea denominada componente monoclonal (CM).<sup>1,2</sup>

Se clasifica en función del tipo de inmunoglobulina producida por el clon patológico. El componente monoclonal es IgG en el 50-60% de los casos; IgA en el 30%, IgD en el 2%, IgM en el 0,5% e infrecuentemente, del tipo IgE. En un 15% de los pacientes, se detectan exclusivamente en orina, cadenas ligeras, constituyendo el Mieloma de Bence-Jones. En el 1%, no se encuentra CM ni en plasma ni en orina, lo que implica que el mieloma es de tipo no secretor.<sup>1</sup>

La infiltración plasmática medular da lugar a la generación de citopenias; la destrucción ósea por activación de los osteoclastos, lo que produce dolor óseo, fracturas patológicas e hipercalcemia; e inmunodeficiencia por disminución de las inmunoglobulinas funcionales, lo que propicia las infecciones.

El CM puede provocar síndrome de hiperviscosidad, insuficiencia renal y alteraciones hemorrágicas por interacción con trombocitos y factores de la coagulación.<sup>1,2</sup>

### 1.1 ETIOPATOGENIA

Aunque la etiopatogenia no está bien establecida, se cree que la proliferación clonal de plasmocitos se debe a un fallo en la regulación del sistema inmune relacionada con la edad, que produce la acumulación de alteraciones en el ADN, incluyendo mutaciones en genes, fenómenos de traslocación cromosómica o delección que, en última instancia, pueden desencadenar la activación de protooncogenes como C-MYC o la inactivación de genes supresores tumorales como RB o P53.<sup>4,5</sup> *[Anexo 1].*

También son factores a tener en cuenta las modificaciones epigenéticas, pues influyen en la expresividad de las moléculas de adhesión en las células plasmáticas, así como las respuestas a estímulos proliferativos en el microambiente; y las radiaciones ionizantes, al haberse demostrado una asociación estadística entre estas y la génesis de gammapatías monoclonales.<sup>4</sup>

De esta forma, se genera un microambiente medular óptimo para el crecimiento del clon tumoral a la vez que se produce el fracaso de los mecanismos inmunes de eliminación de células neoplásicas.<sup>6,7</sup>

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se trata del segundo cáncer hematológico más frecuente, con una incidencia de entre 4 y 6,3 casos/ 100.000 habitantes/año, lo que constituye el 1% de las neoplasias totales. Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, dos veces más prevalente en población negra y su incidencia aumenta con la edad, con una edad media al diagnóstico, en los pacientes no candidatos a TASPE, de 73 años, siendo extremadamente infrecuente en menores de 40 años. <sup>1, 8, 9</sup>

El mieloma múltiple sintomático viene precedido, casi invariablemente, por la GMSI, esta constituye un hallazgo frecuente en la población general y su incidencia aumenta con la edad, se estima que el 4% de los mayores de 50 años la presentan. Su riesgo de progresión a mieloma clínicamente sintomático es del 1% al año. En los casos donde se cumplan los criterios biológicos para el diagnóstico del mieloma, pero no se observe daño orgánico nos encontraremos ante un estado intermedio entre el mieloma sintomático y la GMSI, conocido como mieloma múltiple quiescente. Presenta un riesgo de progresión del 10% por año en los 5 años siguientes al diagnóstico y de un 3% los 5 sucesivos; una vez han pasado 10 años, su riesgo se equipará al de la GMSI. <sup>10</sup>

## 1.3 CLÍNICA

El acrónimo, en inglés, CRAB define las manifestaciones clínicas más típicas al diagnóstico de los pacientes con mieloma múltiple:

1.- Dolor óseo hasta el 75% de los pacientes presentan dolor mecánico como síntoma inicial. Afecta especialmente al esqueleto axial, presentando lesiones osteolíticas o “en sacabocados”, visibles en la radiografía simple. También se producen fracturas patológicas debidas a la osteoporosis. Todo esto se debe al aumento de la secreción del factor activador de los osteoclastos.

2.- Anemia: es un signo habitual en el debut (60% de los casos), se trata de una anemia normocítica normocrómica de diversa intensidad y de mecanismo central.

3.- Insuficiencia renal: se da en el 25-30% de los pacientes, en su mayoría debida a proteinuria por cadenas ligeras (Bence-Jones), que precipitan en los túbulos renales. Aunque, si es moderada, es reversible en el 50% de los casos, tiene un claro impacto pronóstico en la supervivencia del paciente, constituyendo la segunda causa de muerte.

4.- Hipercalcemia se da en un 35% de los casos y puede llegar a desencadenar insuficiencia renal la mitad de ellos. Produce clínica gastrointestinal, poliuria, polidipsia, astenia, e incluso alteración del nivel de consciencia.

Otras manifestaciones frecuentes son el síndrome constitucional, las infecciones bacterianas de repetición (frecuentemente por bacilos gram negativos), que constituyen la primera causa de muerte en estos pacientes; el síndrome de hiperviscosidad, las alteraciones hemorrágicas sin plaquetopenia asociada; las alteraciones neurológicas, bien por la compresión que ejerce un plasmocitoma, esto es, un tumor de células plasmáticas, o por la presencia de amiloidosis (5-7% de los pacientes).<sup>2,4</sup>

#### 1.4 DIAGNÓSTICO

Para del diagnóstico del Mieloma Múltiple se ha de realizar un hemograma y un frotis de sangre periférica; una bioquímica sérica que incluya urea, creatinina, calcio y fósforo, albúmina, proteínas totales, beta2-microglobulina sérica, PCR y LDH. Han de estudiarse tanto las proteínas en suero (mediante electroforesis, y cuantificación del componente monoclonal, inmunofijación y dosificación de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero ( $\lambda$  y  $\kappa$  y cociente  $\kappa/\lambda$ )) como de las proteínas en orina de 24 horas, por electroforesis, inmunofluorescencia y cuantificación de proteinuria de Bence-Jones.<sup>2</sup>

El estudio de la médula ósea es necesario en el momento del diagnóstico, pese a que un aspirado podría ser suficiente, se recomienda la realización de una biopsia de médula ósea en los casos donde se sospeche una baja infiltración de esta. Se debe realizar un estudio FISH en células plasmáticas para analizar: del (17/17p), t (11;14), t(4;14), t(14;16), y del 1p / +1q (B).<sup>2,4</sup>

La técnica de elección para evaluar la existencia de lesiones líticas es el TAC de cuerpo entero con dosis bajas de radiación. La RMN tiene su utilidad en el estudio inicial de los plasmocitomas solitarios y del mieloma quiescente.<sup>11,12</sup>

Con todo esto, para diagnosticar el Mieloma Múltiple, se requiere:

- una infiltración de células plasmáticas clonales en médula ósea > 10% o un plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia.
- cualquiera de los siguientes criterios definitorios de mieloma activo:
  - Hipercalcemia: calcio sérico > 1 mg/dL sobre el límite superior o > 11 mg/dL.
  - Insuficiencia renal: creatinina plasmática > 2 mg/dL o aclaramiento < 40 mL/min.

- Anemia: hemoglobina < 10 gr/dl o 2 gr/dl por debajo del límite inferior de la normalidad.
- Una o más lesiones osteolíticas demostradas por radiografía, TC o PET-TC.

O uno o más de lo siguientes biomarcadores:

- Médula ósea con > 60% plasmáticas clonales.
- Ratio cadenas ligeras libres anormal  $\geq 100$  (en kappa) o < 0,01 (en lambda).
- Más de 1 lesión por RMN mayor de 5 mm.

### 1.5 ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS

Los parámetros obtenidos al estudio inicial de los pacientes, permiten estratificarlos en tres estadios según la clasificación pronóstica de Durie y Salmon.

<b>Clasificación pronóstica de Durie y Salmon</b>		
Estadio	Criterios	Masa tumoral (Células x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> )
<b>I</b>	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de hemoglobina &gt; 10 g/dL.</li> <li>• Valor de calcio sérico normal o &lt; 12 mg/dL.</li> <li>• Radiología: estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario.</li> <li>• Baja producción de CM con valor de IgG &lt; 5 g/dL y de IgA &lt; 3 g/dL.</li> <li>• Proteinuria de BJ &lt; 4 g/24h.</li> </ul>	< 0,6
<b>II</b>	Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III	0,6 – 1,2
<b>III</b>	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de hemoglobina &lt; 8,5 g/dL.</li> <li>• Valor de calcio sérico &gt; 12 mg/dL.</li> <li>• Lesiones óseas líticas avanzadas.</li> <li>• Elevada producción de CM con valor de IgG &gt; 7 g/dL y de IgA &gt; 5 g/dL.</li> <li>• Proteinuria de BJ &gt; 12 g/24h.</li> </ul>	>1,2
Clasificación A o B del estadio: según valor de creatinina sérica (< o > 2.0 mg/dl).		

El estadio ISS (Sistema Internacional de Estadaje) debe calcularse, en todos los pacientes, en el momento del diagnóstico. El ISS-R es una revisión del anterior que tiene en cuenta, además, los niveles de LDH y las alteraciones citogenéticas de alto riesgo, que son las siguientes: las traslocaciones t(14;16), t(4;14), la delección (17p), los cariotipos hipodiploides, las ganancias de 1q y las deleciones de 1p. La asociación de dos o más de estas mutaciones empeora considerablemente el pronóstico. La inactivación bialélica de *TP53* también se asocia con un pronóstico infausto.<sup>1, 6, 13, 14</sup>

<b>ISS REVISADO (ISS-R)</b>	
Estadio	Criterios
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>2-microglobulina &lt; 3,5 mg/L y albúmina sérica <math>\geq</math> 3,5 g/dL.</li> <li>• Sin citogenética adversa ni LDH elevada.</li> </ul>
<b>II</b>	No cumple criterios de estadio I ni de estadio III
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>2-microglobulina <math>\geq</math> 5,5 mg/L.</li> <li>• Citogenética adversa o LDH elevada.</li> </ul>

## 1.6 TRATAMIENTO

Para considerar a un paciente candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos debemos evaluar su edad, comorbilidades y el estado su gammapatía monoclonal.<sup>1, 2</sup>

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE) es el tratamiento de primera línea en todo paciente con mieloma múltiple menor de 65 años que no presente contraindicaciones para la técnica.<sup>2</sup>

Se considera una contraindicación absoluta para la realización del TASPE la cirrosis hepática, en cualquiera de sus estadios; son contraindicaciones relativas las infecciones de difícil control, una capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono menor al 40%, fracciones de eyección cardiaca menores al 40%, el resto de hepatopatías crónicas y las tasas de filtración glomerular menores de 30 mL/min/m<sup>2</sup>.<sup>1, 2</sup>

Los pacientes no candidatos a TASPE son pacientes frágiles en los que es necesario asegurar el balance entre eficacia, adherencia al tratamiento y toxicidad de este, pues sus comorbilidades les hacen son especialmente vulnerables ante los efectos adversos de las terapias empleadas en el tratamiento del mieloma múltiple.<sup>1, 15</sup>

Para determinar el tipo de tratamiento y la necesidad de ajuste de dosis en estos pacientes contamos con las siguientes escalas de fragilidad: IMWG, R-MCI, GAH, Facon fragility scale, Myeloma Research Alliance risk profile, Mayo frailtyindex, Ancona vulnerability scale. <sup>15</sup>

Las más empleadas en España son las tres primeras:

- El IMWG identifica 3 tipos de pacientes ancianos (*Fit*, *Intermedio-fit* y *Frágil*) a través del uso combinado de la edad y las escalas de Katz, Lawton y Brody y el índice de comorbilidad de Charlson.
- El R-MCI valora las comorbilidades presentes al diagnóstico, proponiendo como factores de vulnerabilidad: la edad, el filtrado glomerular, la función pulmonar, el riesgo citogenético, y el estado funcional medido por la escala Karnofsky.
- La GAH evalúa principalmente el riesgo de desarrollo de toxicidades. <sup>16,17</sup>

Como primera línea de tratamiento en pacientes no candidatos a trasplante se recomienda el uso de los esquemas DARA-MVP, RD o DARA-RD con una evidencia IA. La recomendación de VRD cuenta con un nivel de evidencia IIA. <sup>1,2</sup>

El ensayo clínico aleatorizado ALCYONE demuestra la superioridad de **DARA-MVP** frente a VMP en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), con evidencia IA. Su tasa global de respuestas es del 91% y se alcanzaron respuestas completas (RC) en el 46%. <sup>1,2</sup>

En el ensayo clínico FIRST se comparó **RD** con MPT. El tratamiento continuo con RD demostró mejor SLP y SG, con una tasa global de respuesta del 81% y logrando la remisión completa en el 22% de los pacientes. Se recomienda suspender la dexametasona tras 12 ciclos. <sup>1,2,18</sup>

El ensayo clínico fase 3 aleatorizado MAIA, con evidencia IA, manifiesta que **DARA-RD** proporciona mayor SLP que el esquema RD. Presenta una tasa global de respuestas del 93%, con un 50% de RC. <sup>1,2</sup>

El ensayo clínico fase 3 aleatorizado SWOG 0777 muestra que **VRD** es superior a RD en SLP y en SG, con un nivel de evidencia menor, IIA, ya que este estudio no fue realizado en pacientes no candidatos a TASPE, pero sus conclusiones sí fueron validadas en estudios específicos posteriores. <sup>1,2</sup>

Los esquemas de tratamiento se basan en:



1ª LINEA					
Esquema	Fármaco	Dosis	Posología	Ciclos	
				Duración	Número
<b>DARA-VMP</b>	DARATUMUMAB	16 mg/kg	1º ciclo: semanal x (6 dosis)	6 semanas	Hasta progresión/intolerancia
			2º-9º ciclos: cada 21 días 1(6 dosis)		
			Mantenimiento: cada 28 días		
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1º ciclo: los días 1,4,8,11,22,25,29,32		
			2º-9º ciclos: días 1, 8, 22, 29		
MELAFAN	0,25 mg/kg	Del 1º-4º día de cada ciclo	9 ciclos		
PREDNISONA	60 mg/m <sup>2</sup>				
<b>RD</b>	LENALIDOMIDA	25 mg/kg	Días 1-21	4 semanas	Hasta progresión/intolerancia
	DEXAMETASONA	20-40 mg	Semana Valorar suspensión tras 12ºciclo		
<b>DARA-RD</b>	DARATUMUMAB	16 mg/kg	1º-2º ciclos: semanal (8 dosis)	4 semanas	Hasta progresión/intolerancia
			3º-6º ciclos: cada 15 días (8 dosis)		
			Ciclos +7: Cada 28 días		
RD: SEGÚN ESQUEMA RD					
<b>VRD</b>	BORTEZOMID	1,3 mg/m <sup>2</sup>	Días 1,4,8,11	4 semanas	Hasta progresión/intolerancia
	DEXAMETASONA	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA	25 mg/kg	Días 1-21		

Como segunda y tercera línea de tratamiento se recomienda el uso de los esquemas VMP, MP y MPT con un nivel de evidencia IIB.

En el ensayo clínico fase 3 aleatorizado VISTA, **VMP** demostró superioridad frente a MP, con una SG de 56 meses.

**MPT** obtuvo supervivencias globales de 51,6 meses.

**VD**, **MP** y **CP** pueden ser utilizados en pacientes muy seleccionados y circunstancias concretas, pero no han de ser considerados como estándares de tratamiento en pacientes no candidatos a TASPE. <sup>1, 2</sup>

2ª y 3ª LÍNEA					
Esquema	Fármaco	Dosis	Posología	Ciclos	
				Duración	Número
MVP	BORTEZOMIB	1,3 mg/m <sup>2</sup>	1º ciclo: los días 1,4,8,11,22,25,29,32	6 semanas	9 ciclos
			2º-9º ciclos: los días 1, 8, 22, 29		
	MELAFÁN	0,25 mg/kg	Del 1º-4º día de cada ciclo		
	PREDNISONA	60 mg/m <sup>2</sup>			
MP	MELAFÁN	0,25 mg/kg	Del 1º-4º día de cada ciclo	4-6 semanas	12 ciclos
	PREDNISONA	60 mg/m <sup>2</sup>			
MPT	TALIDOMIDA	50- 200 mg/día	Duplicar la dosis cada 7 días (máx. 200 mg/día)	4-6 semanas	12 ciclos
	MP: SEGÚN ESQUEMA MP				
CP	CICLOFOSFAMIDA	50mg	Días alternos	Continuo	
	PREDNISONA	50 mg			

### 1.7 PRONÓSTICO

El mieloma múltiple es una patología incurable, con tendencia a las recaídas. La supervivencia a 5 años se sitúa en torno al 40% para los pacientes no candidatos a TASPE, con un 46% para los pacientes de entre 65-79 años y un 28% en los mayores de 80.<sup>3</sup>

La supervivencia a 5 años se sitúa en el 40% para los pacientes no candidatos a TASPE. Existen diferencias en base al estado de fragilidad, la SG a los 3 años es del 57% para los pacientes frágiles, intermedio-*fit* del 76%, y del 84% para los *fit*.<sup>16</sup>

La SG pasa de tener una media de 50,5 meses en los pacientes sin citogenética de alto riesgo, a 24,5 meses en los pacientes que portan una sola de estas alteraciones y de tan solo 9 meses en los que tienen tres alteraciones de alto riesgo.<sup>1</sup>

Respecto al estadiaje ISS-R, la SG a 5 años en pacientes con estadio I, II y III es del 82%, 62% y 40% respectivamente.<sup>16</sup>

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo fundamental de este trabajo es evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple no candidatos a trasplante diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre los años 2015 y 2019, y compararlo con los datos publicados en la bibliografía. Analizaremos los datos obtenidos de supervivencia por sexo, estadio, tipo de mieloma, la presencia o no de alteraciones citogenéticas y por las diversas líneas de tratamiento.

Se estudiarán los datos de los pacientes para conocer las características de la muestra por sexo, edad, tipo de mieloma, presencia de clínica CRAB, motivo de consulta, estadio al diagnóstico, inmunohistoquímica y alteraciones analíticas. Además, se pretende señalar los esquemas más utilizados en el tratamiento tanto de primera como de sucesivas líneas. Por último, conocer el porcentaje de pacientes que presenta remisión completa.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

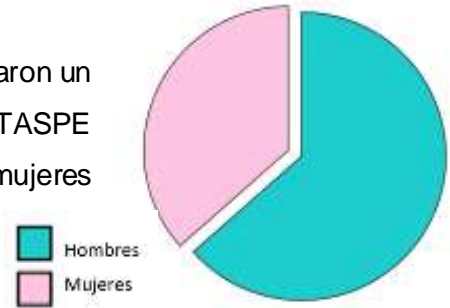
Este estudio retrospectivo se realizó mediante la recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre los años 2015 y 2019. Los pacientes se obtuvieron a partir de los registros de biopsias de médula ósea, obteniéndose un total de 52 pacientes.

Los datos que se recogieron fueron: sexo, edad, valores analíticos al diagnóstico (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, urea, calcemia, aclaramiento de creatinina,  $\beta$ 2-microglulina, PCR, proteínas totales, albúmina, PTH, paraproteína monoclonal, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, bilirrubina total y LDH), presencia de lesiones osteolíticas, alteraciones neurológicas, amiloidosis, alteraciones citogenéticas en la muestra de biopsia, inmunofenotipo, fecha de diagnóstico, estadio, tratamientos administrados tanto en primera como segunda línea, remisión completa, recaída, fecha de recaída y tratamiento administrado, toxicidades, éxitus y fecha de final de seguimiento o del éxitus.

Con los datos conseguidos creamos una base de datos en los programas SPSS y Excel para realizar el análisis estadístico y las curvas de supervivencia.

#### 4. RESULTADOS

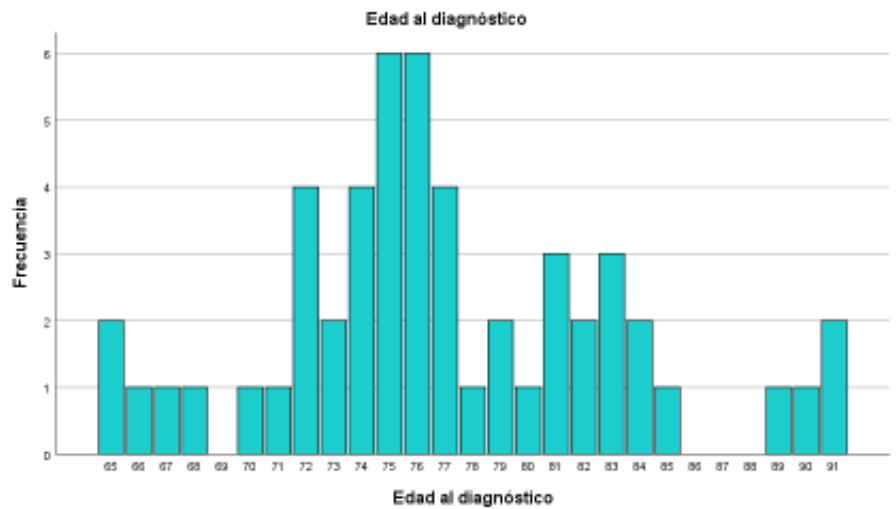
Entre los años 2015 y 2019 se diagnosticaron y trataron un total de 52 pacientes con mieloma múltiple no candidatos a TASPE en el HURH. Un 63,5% fueron hombres (n=33) y un 36,5% mujeres (n=19).



La edad media al diagnóstico fue de 76,5 años, con una mediana de 76 años y una desviación de 6,24. La edad mínima fueron 65 años y la máxima 91.

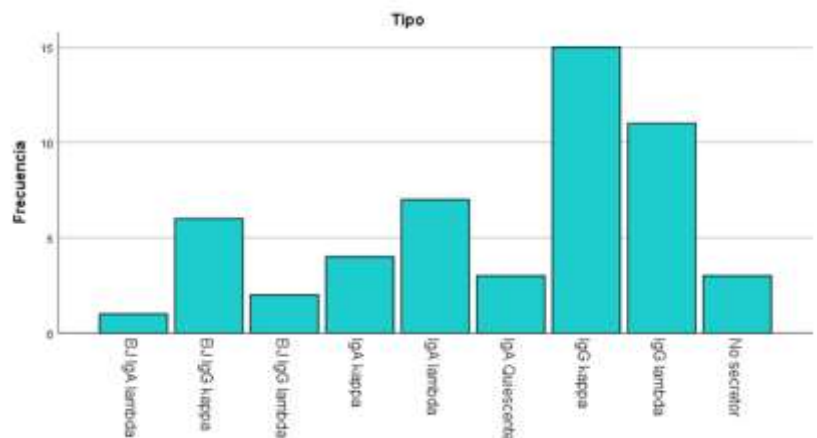
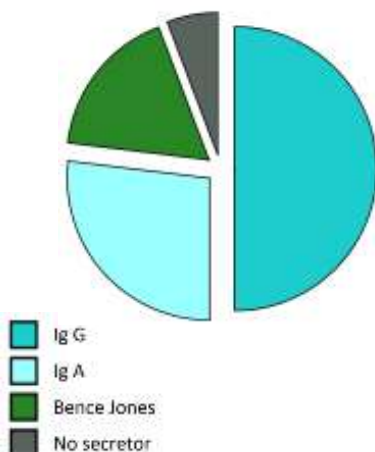
Por intervalos de edad, obtenemos: [65-69 años = 5 casos], [70-74 años = 13 casos], [75-79 años = 18 casos], [80-84 años = 11 casos], [85-89 años = 2 casos], [90-95 años = 3 casos], [>95 años = 0 casos]. La incidencia aumenta con la edad, siendo máxima entre los 75 y 79 años.

Este grupo de edad supone el 33,96%

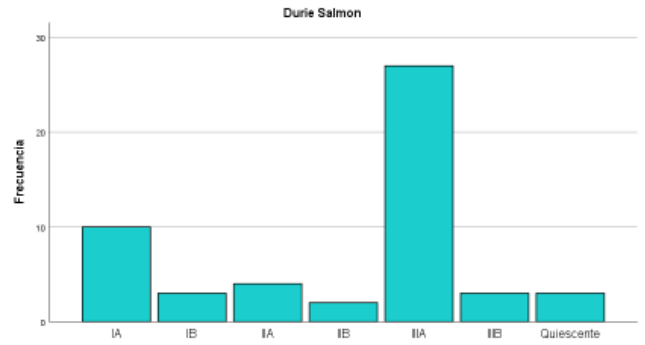


Respecto al tipo de Mieloma, el de Bence Jones representa un 17,3% del total (BJ IgA lambda 1,9%, BJ IgG kappa 11,5%, BJ IgG lambda 3,8%), el IgA un 27% del total (IgA kappa

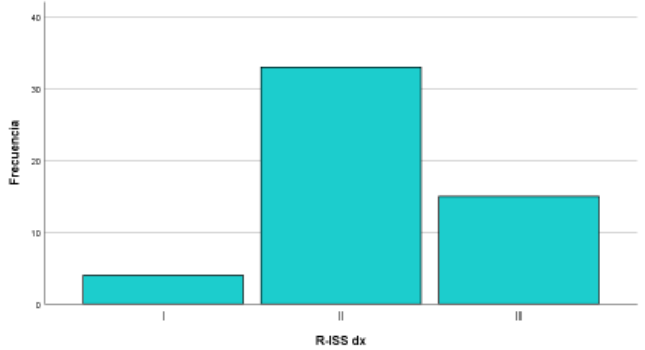
7,7%, IgA lambda 13,5% e IgA quiescente 5,8%) el IgG kappa supone el 49,9% (IgG kappa 28,8%, IgG lambda 21,2%) y el tipo No secretor representa un 5,8%.



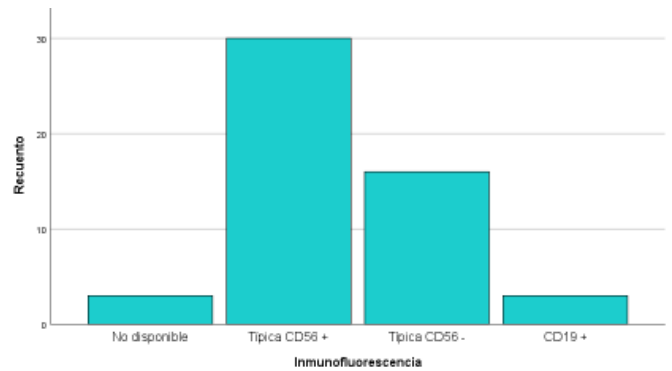
Respecto al estadio al diagnóstico, según la clasificación de Durie Salmon, encontramos los siguientes estadios: IA 19,2% (n=10), IB 5,8% (n=3), IIA 7,7% (n=4), IIB 3,8% (n=2), IIIA 51,6% (n=27), IIIB 5,8% y Quiescente 5,8%.



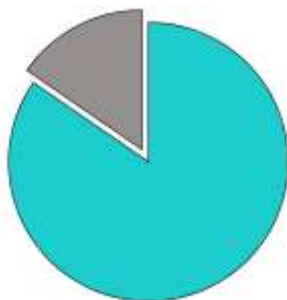
Según la clasificación ISS-R, un 7,7% corresponde al estadio I (n=4), un 63,5% (n=33) al II, y un 28,8% (n=15) pertenece al estadio III.



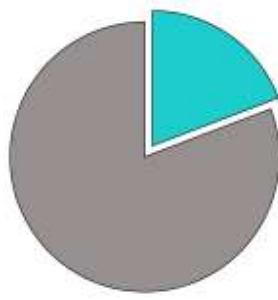
En cuanto al estudio del inmunofenotipo mediante inmunofluorescencia, 30 pacientes (55,7%) presentaron el patrón típico: CD19 -, CD38d +, CD138+, CD45 -, CD56+; 16 (30,8%) expresaron este mismo patrón excepto por la negatividad en CD56; 3 pacientes (5,8%) tenían positividad para CD19; en 3 pacientes no se realizó este estudio.



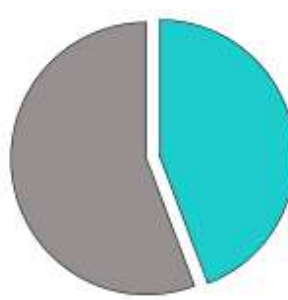
La clínica CRAB, queda representada en color gris, presentan: un 15,4% insuficiencia renal, el 80,8% anemia, el 55,8% dolor óseo y el 5,8% hipercalcemia.



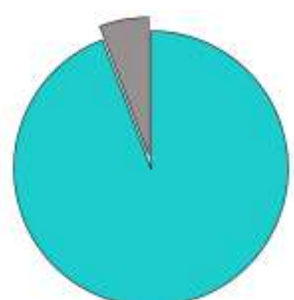
Insuficiencia renal



Anemia



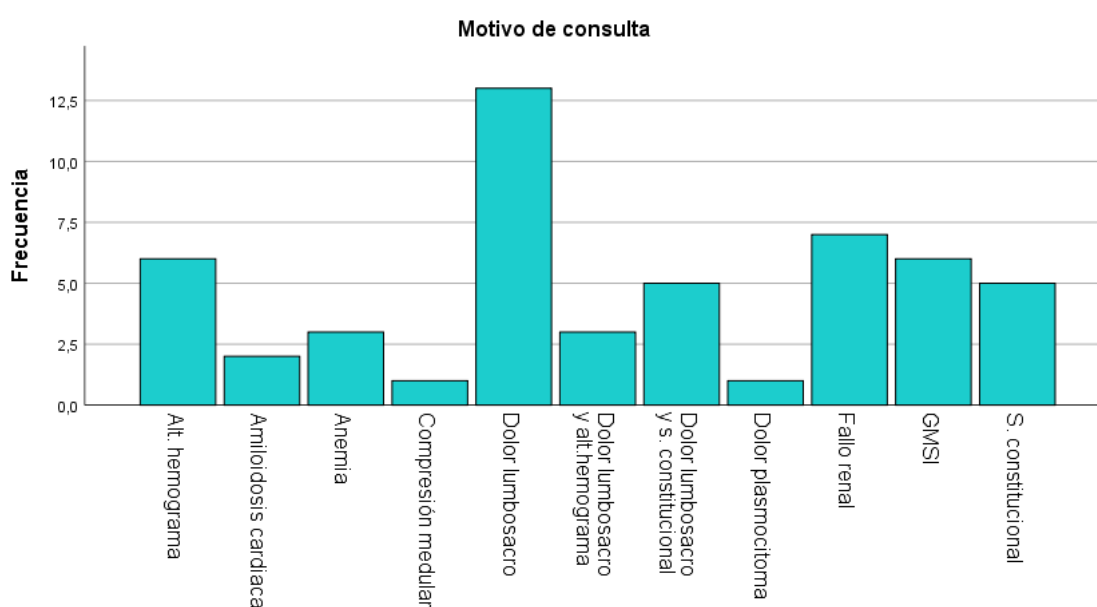
Dolor óseo



Hipercalcemia

El 15,3% (n=8) presentó alteraciones neurológicas, y el 9,6% (n=5) padeció amiloidosis, que en la mayoría de los casos fue detectada por alteraciones en la función cardiaca.

El principal motivo de consulta que propició el diagnóstico fue el dolor lumbosacro aislado (25%), seguido por el fallo renal (13%), las alteraciones en el hemograma (11,5%), y el seguimiento de GMSI previamente diagnosticadas (11,5%); otras causas fueron el síndrome constitucional (9,6%) y las asociaciones dolor lumbosacro y síndrome constitucional (9,6%); dolor lumbosacro y alteraciones en el hemograma (5,8%), la anemia (5,8%), la amiloidosis cardiaca (3,8%), la compresión medular (1,9%) y el dolor provocado por un plasmocitoma (1,9%).



Los esquemas de tratamiento más utilizados como primera línea fueron VD (25%, n=13) y VMP (21,2%, n=11), seguido de los esquemas y RD (20,9%, n=9) y VCD (3,85%, n=2). Se empleó dexametasona en monoterapia con intención paliativa en 3 pacientes (5,77%). Los esquemas CP, MP, VRD y VTD fueron administrados cada uno a 1 paciente (1,92%). Un total de 9 pacientes (20,9%) no iniciaron tratamiento específico, 3 de ellos (5,77%) por presentar mielomas quiescentes que no cumplían criterios de alto riesgo, y el resto (9,6%) por morir antes de que se pudiese instaurar el tratamiento.

Tras el tratamiento de primera línea, 25 pacientes (58,1% de los pacientes tratados), recibieron tratamiento de segunda línea por presentar recaídas, no lograr la respuesta citológica completa o por sufrir reacciones adversas que obligaron a cambiar de pauta farmacológica. El esquema más empleado en estos pacientes fue RD en 20 pacientes. Se usó IRD (ixazomib-lenalidomida-dexametasona), KRd, VD y prednisona en monoterapia en 1 paciente cada uno.

6 pacientes precisaron una tercera línea de tratamiento, los esquemas usados fueron diferentes en cada uno de ellos y son los siguientes: DARA, KD, MP, POCYDEX, VCM, VMP.

Dos pacientes requirieron de una cuarta línea de tratamiento, utilizando daratumumab en monoterapia y QT alternante (VBMCP/VBAD) respectivamente.

En un único paciente se emplearon tratamiento de quinta y sexta línea, estos fueron BEN-VEL-PRES (bendamustina, velcade y predenisona) y POM-DEX (pomalidomida, dexametasona), en él nunca llegó a obtenerse la remisión completa.

Un paciente precisó radioterapia cervical por la compresión medular que ejercía su plasmocitoma.

En 5 pacientes del total de los 43 tratados se ha objetivado remisión completa (11,9% de los tratados), 3 de ellos tras una sola línea de tratamiento (VD en dos casos y RD en el otro), y los otros 2 tras dos líneas de tratamiento (VMP seguido de IRD y VD+RB respectivamente), todos ellos se encuentran vivos en la actualidad.

Un 41,86% (n=18) de los tratados ha sufrido efectos tóxicos.

Se atribuyeron a:

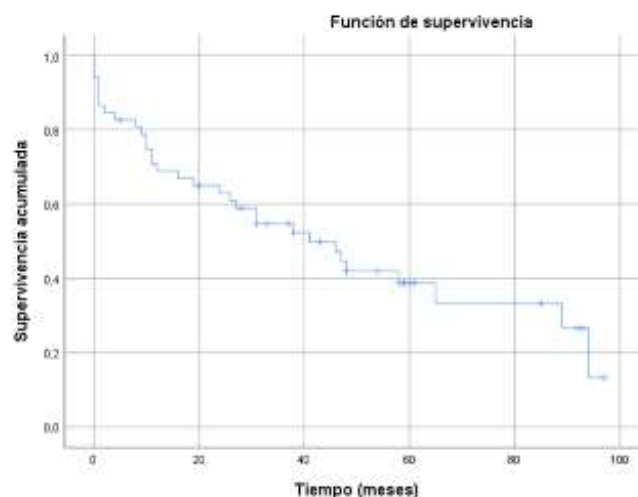
Bortezomib: hepatotoxicidad en 3 pacientes, neuropatía en otros 3, trombopenia en 2 y descompensación de su insuficiencia cardiaca de base en 1 paciente.

Lenalidomida: neutropenia en 3 pacientes, alteraciones gastrointestinales y cutáneas en 2 pacientes e ictus isquémico en otro más.

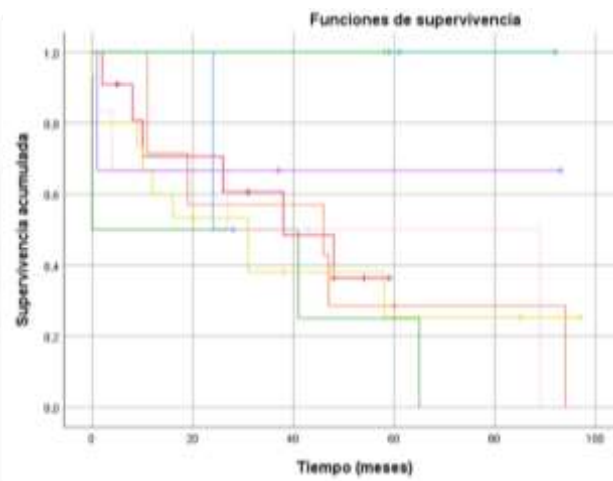
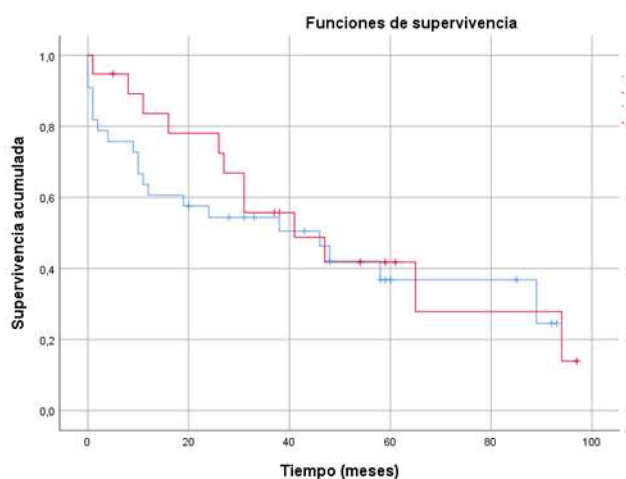
Esquema KRD: insuficiencia cardiaca en 1 paciente.

Dexametasona: intolerancia severa no especificada en un paciente y alteraciones cutáneas en otro.

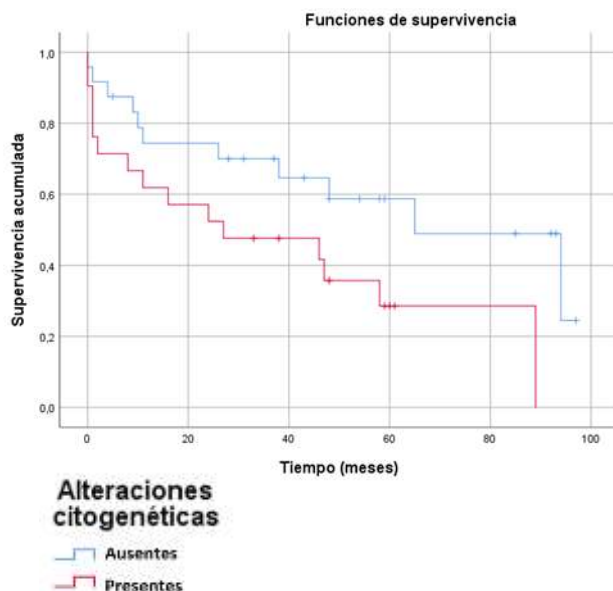
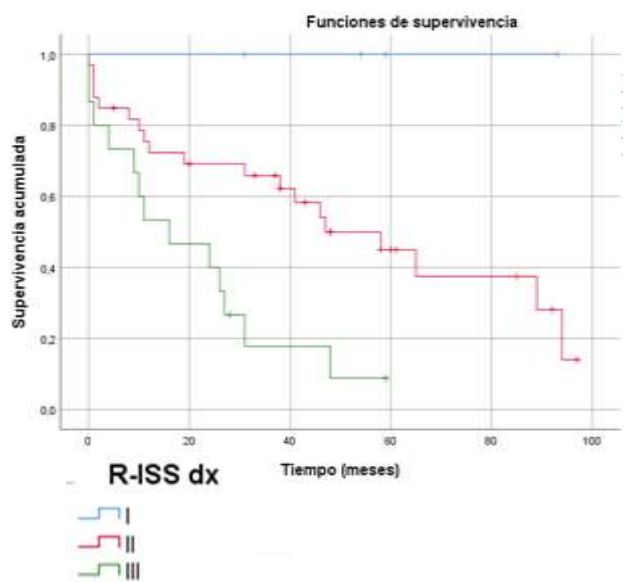
La supervivencia global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 69,2%, 55,8% y 44,2% respectivamente.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el sexo ( $p=0,598$ ), ni según el tipo de mieloma ( $p=0,456$ ).

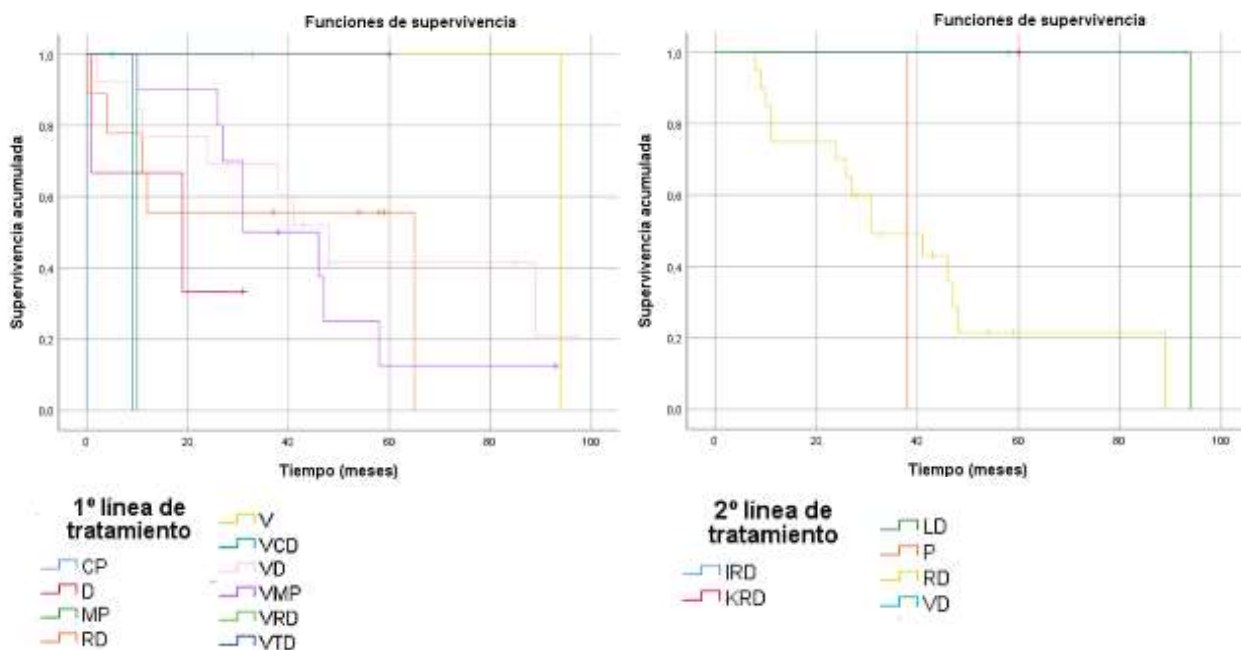


Por estadios, los pacientes con estadio ISS-R I presentan una SG a los 5 años del 100%, aquellos con estadio II presentan una SG al año del 73,7%, a los 2 años del 69,7% y del 51,5% a los 5 años, en los pacientes con estadio III la SG al año es del 53,3%, del 40% a los 2 años, y del 13,3% a los 5 años ( $p=0,001$ ).





Sobre los 45 pacientes de los que se disponía de información acerca de la citogenética, los que no portaban alteraciones consideradas de riesgo presentan una SG al año del 75%, a los 3 años del 70,8% y del 62,5% a los 5 años, en los pacientes con citogenéticas de riesgo la SG al año es del 61,9%, del 47,6% a los 3 años, y del 33,3% a los 5 años ( $p=0,042$ ).



Respecto a los tratamientos administrados en primera línea las supervivencias son las siguientes: ( $p= 0,001$ )

Esquema	SG al año	SG a los 3 años	SG a los 5 años
CP *	0%	-	-
D	66,6%	66,6%	33,3%
V *	-	-	100%
RD	55,5%	55,5%	44,4%
VCD	50%	-	-
VD	79,9%	61,5%	46,15%
VMP	90%	50%	20%

\* CP: SG al año del 0%, pues solo se administró a un paciente, quien vivió 9 meses desde el diagnóstico.

\* Velcade en monoterapia: SG a los 5 años del 100%, solo se administró en un enfermo, quien requirió líneas de tratamiento posteriores. El uso de esta pauta se debe a que el paciente tenía una intolerancia severa a la dexametasona.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el esquema empleado en la segunda línea de tratamiento ( $p=0,186$ ).

## 5. DISCUSIÓN

Tal y como muestra la bibliografía, la incidencia fue mayor en varones que en mujeres, con una proporción 1,7:1. La edad media al diagnóstico es 3,5 años superior a los datos publicados, situándose en 76,5 años y apreciándose un incremento de la incidencia con la edad. <sup>1,3</sup>

Atendiendo al tipo de mieloma, los datos se encuentran dentro de los esperados en Ig G (49,9% frente a 55%), Ig A (27% contra 30%) y Bence Jones (17,3% frente al 15% publicado). <sup>3,8</sup>

El porcentaje de pacientes que presentaron estadios ISS-R avanzados es superior en nuestra muestra: estadio I (7,7% frente a 35,7%), II (63,5% contra 58,3%), III (28,8% frente a 6,1%). El estadio de Durie Salmon más frecuente fue IIIA 51,6% frente al 42,9% de las últimas series. <sup>16</sup>

El inmunofenotipo más frecuente en nuestros pacientes (55,7%) corresponde con el considerado como típico en la literatura. <sup>1, 10</sup>

Con respecto a la clínica CRAB en nuestra muestra las tasas de dolor óseo (55,8% frente a 75%), insuficiencia renal (15,4% contra el 27,5%) e hipercalcemia (5,8% frente a 35%) son menores a las publicadas, y el porcentaje de pacientes con anemia es superior (80,8% frente a 60%). <sup>3,8</sup>

Los motivos de consulta más frecuentes fueron en su mayoría equiparables a los de otras series: el dolor óseo (40,4% frente a 64,7%), alteraciones analíticas (28,8% contra 23,5%) y el síndrome constitucional (9,6% frente a 5,9%). <sup>1,8</sup>

Un 46,6% de los pacientes de los que disponíamos información presentaba alteraciones citogenéticas de alto riesgo, frente al 9,6% de portadores que muestran otros estudios.<sup>1</sup>

A pesar de que las recomendaciones actuales lo sitúan como un esquema que no ha de ser considerado como el estándar de tratamiento ni siquiera en segunda o tercera línea, el tratamiento más empleado en primera línea fue VD (25%), seguido, por esquemas como VMP (21,2%) con una recomendación IIB para segunda línea; y RD (20,9%) cuya recomendación como tratamiento de primera línea es respaldada por el mayor grado de evidencia posible, IA. <sup>1, 2, 18</sup>

En segunda línea el esquema más usado fue RD (80%) que es un esquema actualmente recomendado en primera línea, con un nivel de evidencia IA. En otros 3 pacientes se

usó VD, IRD y KRD respectivamente, siendo estos dos últimos esquemas específicos para el tratamiento de mielomas refractarios. <sup>1,2, 19</sup>

La supervivencia global a 5 años fue un 4,2% superior a la publicada, situándose en un 44,2% en nuestro estudio frente al 40% aportado por un estudio realizado en más de 10000 pacientes. <sup>3</sup>

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia según el sexo, tipo de mieloma ni según el esquema usado como segunda línea de tratamiento.

Los pacientes con estadio ISS-R I presentan una SG a los 5 años superior a la esperada (100% frente 82%), sin embargo, estas SG son inferiores a lo descrito en los estadios II (51,5% contra 62%) y III (13,3% frente 40%). <sup>16</sup>

Tanto las SG a los 5 años de los pacientes con alteraciones citogenéticas (62,5%) como los que no las tienen (33,3%) son similares a las reflejadas en la literatura. <sup>1, 3</sup>

Es destacable que, pese a que no se recomienda el uso del esquema VD en primera línea, nuestros pacientes presentan una SG al año del 79,9% y una SG a los 5 años del 46,2%. El esquema VMP, que se suele reservar para segundas líneas de tratamiento, presenta en nuestros pacientes como primera línea una SG al año del 90% y una SG a los 5 años del 20%. El esquema RD, que es uno de los patrones oro en primera línea ha obtenido una SG al año del 55% y una SG a los 5 años del 44%. Estos datos no pueden compararse con la literatura, pues en los últimos ensayos clínicos no se aportan datos referentes a la SG, centrándose en la SLP y la RC. <sup>1, 2, 18</sup>

Las toxicidades encontradas fueron menores a las de la literatura (41,9% frente 88%). <sup>1</sup>

Ya que en nuestro estudio retrospectivo se obtuvo la información a partir de las historias clínicas de los pacientes, la principal limitación que encontramos fue la pérdida de datos en la elaboración de la historia clínica.

## **6. CONCLUSIONES**

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente, siendo más prevalente en varones e incrementando su incidencia con la edad.

En nuestro estudio, observamos un incremento en los pacientes diagnosticados en estadios avanzados tanto en la escala ISS-R como en la Durie y Salmon.

La administración de los esquemas de tratamiento recomendados, siendo los más empleados VD y RD, consiguen una SG a los 5 años cercana al 45%. Se ha observado un aumento de supervivencia respecto a la literatura, en los estadios precoces. En cambio, los mielomas en estadios II y III presentan una supervivencia menor a la publicada en la literatura, pudiendo ser interesante estudiar las causas de este hecho, así como lo sería estudiar la supervivencia en función a las categorías propuestas por la escala de fragilidad IMWG.

Se encontró que la supervivencia estuvo influida por la presencia de alteraciones citogenéticas, el estadio ISS-R y el tratamiento administrado en primera línea. Siendo el estadio III el factor que predispone a una menor SG, situándose por debajo del 15% a los 5 años.

En este estudio no se pudo constatar el efecto sobre la supervivencia del sexo, tipo de mieloma ni el tratamiento empleado en segunda línea, a pesar de estar documentado en la literatura.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hernández JM, Blanco B, García LJ, García A, Hermida G, Martín A *et al.* Mieloma. Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el Cáncer: "Proyecto oncoguías". Junta de Castilla y León: Consejería de Sanidad. 2008.
2. Aguilar C, Báñez A, Dávila J, Escalante F, García A, Aránzazu *et al.* Hematoguía Mieloma 4.1. Grupo de estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. 2020.
3. Langseth O, Myklebust TÅ, Johannesen TB, Hjertner O, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982–2017. *Br. J. Haematol.* 2020; 191:418-25.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1046-60.
5. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood* 2015; 125:1870-6.
6. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:335-48.

7. Chesi M, Bergsagel PL. Advances in the pathogenesis and diagnosis of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2015; 37 Suppl 1:108-14.
8. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684-92.
9. Smith A, Roman E, Howell D, Jones R, Patmore R, Jack A, et al. The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a new information strategy for population based epidemiology and health service research. *Br J Haematol* 2010; 148:739-53.
10. Rajkumar S V., Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125:3069–75.
11. Yee AJ, Raje N. Minimal residual disease in multiple myeloma: why, when, where. *Hematology* 2021; 2021:37-45.
12. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *JCM* 2020; 9:2142.
13. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2863-9.
14. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *JCO* 2005; 23:3412-20.
15. Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, Yee AJ, Raje N, Davies FE. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2021; 291-309.
16. Grant SJ, Freeman CL, Rosko AE. Treatment of older adult or frail patients with multiple myeloma. *Hematology* 2021; 2021:46-54.
17. Salazar AS, Recinos LM, Mian HS, Stoll C, Simon LE, Sekhon S, et al. Geriatric Assessment and Frailty Scores Predict Mortality in Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2019; 19:488-496.e6.
18. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *JCO* 2012; 30:1953-9.
19. Gramatzki M, Guenther A, Offidani M, Engelhardt MM, Montefusco V, Patriarca F, et al. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone (KBd) in advanced multiple myeloma: The EMN09-trial. *JCO* 2018; 36:8019-8019.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecerle a mi familia y amigos su apoyo; y a mi tutor, el Doctor García Frade, sin su paciencia, sus explicaciones y su ayuda, este TFG no habría sido posible.

## ANEXOS

### *[Anexo 1] Etiología del Mieloma Múltiple*

Si bien los estudios citogenéticos realizados en las células plasmáticas no han identificado anomalías cromosómicas específicas para el mieloma múltiple, sí que se ha descrito algunas alteraciones genómicas recurrentes de origen clonal.<sup>5</sup>

Se cree que la evolución de la enfermedad es la siguiente: a partir de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) se progresa a mieloma múltiple asintomático y últimamente a mieloma sintomático.<sup>4</sup>

En fases tempranas se detectan traslocaciones cromosómicas como t(14,16) y t(4,14), que afectan a los genes MAF, en la región variable de la inmunoglobulina del cromosoma 14 (q32.33), y MMSET, en el cromosoma 4p (16.3.2), desregulándolos. El hecho de que estas alteraciones genéticas ya están presentes en la mayoría de las GMSI sugiere que se trata de eventos precoces en la patogénesis del mieloma.<sup>4,6</sup>

Están implicados en la progresión de la enfermedad las anomalías en C-MYC, la activación de KRAS y NRAS, las mutaciones en TP53, y la inactivación de inhibidores de ciclina quinasa dependientes CDKN2A y CDKN2C, pues generan un estado de inestabilidad del genoma. Respecto a la adición o pérdida de material genético, la ganancia de 1q es una de las alteraciones más recurrentes. La monosomía/delección del cromosoma 13 es la pérdida de material genético más frecuente en el mieloma múltiple (40-50%) e implica al gen del retinoblastoma (RB1), uno de los guardianes del genoma. Todo esto se ha relacionado con la evolución progresiva desde las fases asintomáticas hasta estados más agresivos.<sup>4,6,7</sup>

# ANÁLISIS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL HURH ENTRE 2015 -2019



Irene Calle Bringas  
Tutor: Dr. Luis Javier García Frade  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA



## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es la gammapatía monoclonal maligna más frecuente. Su incidencia aumenta con la edad y es ligeramente mayor en hombres que en mujeres. Se caracteriza por la clínica CRAB.

Para su diagnóstico es necesario el estudio histológico de la médula, que usualmente se realiza mediante aspirado, además de pruebas de imagen y analíticas de sangre y orina.

En el estadije se utiliza la clasificación ISS-R, que guarda relación con el pronóstico. También impactan en la supervivencia la presencia de citogenética de alto riesgo y la función renal del paciente. Los tratamientos más empleados son DARA-VMP y RD en primera línea y VMP y MPT en segunda línea.

## OBJETIVOS

- Evaluar la supervivencia global.
- Analizar la supervivencia por sexo, tipo de mieloma, estadio ISS-R y tratamiento en primera y segunda línea.
- Conocer las características de la muestra respecto a sexo, edad, estadio, tipo de mieloma, clínica CRAB, inmunofenotipo y alteraciones citogenéticas.
- Señalar los esquemas más utilizados en el tratamiento.
- Saber el porcentaje de pacientes que presenta una recaída y su tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

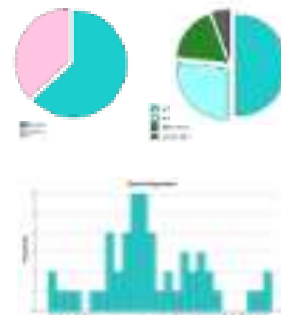
- Estudio retrospectivo.
- Se obtuvieron 52 pacientes a partir de los registros de biopsias de médula ósea.
- Información recogida: sexo, edad, valores analíticos, presencia de lesiones osteolíticas, alteraciones neurológicas, amiloidosis, alteraciones citogenéticas, inmunofenotipo, fecha de diagnóstico, estadio, tratamientos, recaída, fecha de recaída y tratamiento administrado, toxicidades, éxitus y fecha de final de seguimiento del éxitus.

## CONCLUSIONES

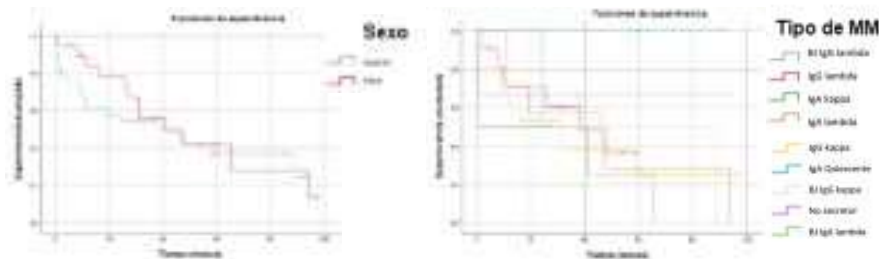
- El mieloma múltiple es más prevalente en hombres y aumenta su incidencia con la edad.
- Existe un aumento de pacientes diagnosticados en estadios avanzados y con citogenéticas de riesgo.
- La administración de los tratamientos en el HURH, consigue una SG superior a la recogida en la bibliografía, con menores toxicidades.
- Los pacientes con estadios ISS-R II y III presentan una SG inferior a la publicada en la literatura.
- La supervivencia está influida por el estadio ISS-R, la presencia de alteraciones citogenéticas y el tratamiento empleado en primera línea.
- No se pudo demostrar el efecto sobre la supervivencia del sexo, el tipo de mieloma ni el tratamiento empleado en segunda línea.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

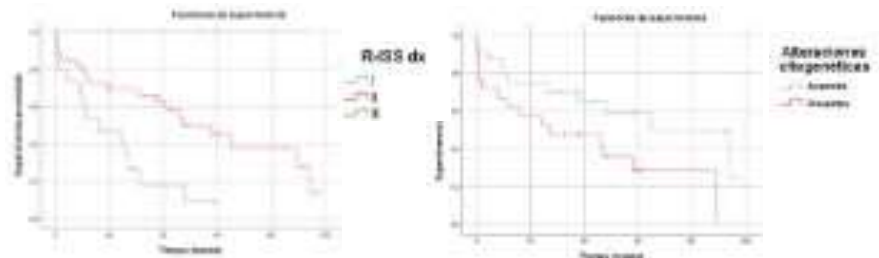
- Un 63,5% fueron hombres (n=33) y un 36,5% mujeres (n=19).
  - La incidencia aumenta con la edad. Edad media 76,3 años.
  - Los estadios ISS-R avanzados son superiores en nuestra muestra: estadio I (7,7%), II (63,5%), III (28,8%).
  - El estadio de Durie Salmon más frecuente fue IIIA (51,6%).
  - Tipo de mieloma: Ig G (49,9%), Ig A (27%), Bence Jones (17,3%), No secretor (5,8%).
  - Clínica CRAB: dolor óseo (55,8%), insuficiencia renal (15,4%) e hipercalcemia (5,8%), anemia (80,8%).
- Los motivos de consulta más frecuentes: el dolor óseo (40,4%), alteraciones analíticas (28,8%) y el síndrome constitucional (9,6%).



- Un 46,6% presentaban alteraciones citogenéticas de alto riesgo.
- Los esquemas de tratamiento más utilizados como primera línea fueron VD (25%, n=13), VMP (21,2%, n=11) y RD (20,9%, n=9).
- El 58,1% de los pacientes tratados recibieron tratamiento de segunda línea, el esquema más empleado en estos pacientes fue RD (80%, n=20).
- La supervivencia global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 69,2%, 55,8% y 44,2%.
- No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según el sexo ni el tipo de mieloma.



- SG estadio I: 100% a los 5 años.
- SG estadio II: 51,5% a los 5 años.
- SG estadio III: 13,3% a los 5 años.
- SG sin citogenética de riesgo: 62,5% a los 5 años.
- SG citogenética de alto riesgo: 33,3% a los 5 años.



- SG con VD: 46,15% a los 5 años.
- SG con RD: 44,4% a los 5 años.
- SG con D: 33,3% a los 5 años.
- SG con VMP: 20% a los 5 años.
- No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según el tratamiento de segunda línea.

