

❖ GAMMAPATIAS

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (MGUS)

- **CRITERIOS DIAGNOSTICOS**

MGUS no Ig M	<p>Componente monoclonal (no Ig M) < de 3 gr/dl.</p> <p>Infiltración plasmocitaria en MO < 10 %.</p> <p>Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuible a discrasia de células plasmáticas.</p>
MGUS Ig M	<p>Componente monoclonal Ig M < de 3 gr/dl.</p> <p>Infiltración plasmocitaria en MO < de 10 %</p> <p>Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías, hepato-esplenomegalia u otro daño de órgano blanco atribuibles a síndrome linfoproliferativo.</p>
MGUS CLL (CADENAS LIVIANAS LIBRES)	<p>Relación anormal de las cadenas livianas (CLL) kappa/lambda.</p> <p>Aumento de la concentración de la cadena liviana involucrada.</p> <p>Ausencia de banda monoclonal (Ig) por inmunofijación.</p>

❖ MIELOMA MULTIPLE (MM)

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas, caracterizada por infiltración medular por plasmocitos clonales, componente monoclonal en suero y/u orina y daño de órgano blanco.

Constituye el 2% del total de las neoplasias y el 13% de las neoplasias hematopoyéticas. Su incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años. Solo el 20% de los pacientes son menores de 40 años.

- **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

En la actualidad se utilizan los **criterios diagnósticos del Internacional Myeloma Working Group (2016)** que incluyen:

Plasmocitosis monoclonal \geq del 10% en MO y/o biopsia de plasmocitoma^(a), y uno o más de los siguientes eventos definidores de mieloma:

1. Daño de órgano blando atribuible a discrasia de células plasmáticas ^(b):

- C** Hipercalcemia (calcio sérico > 1mg/dl por encima del VN ó > 11 mg/dl)
R Insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl o Clearance <40 ml/min)
A Anemia (hemoglobina < 10 gr/dl ó < 2 gr por debajo de lo normal)
B Una o más lesiones líticas por Radiología, TAC, PET/TC

2. Biomarcadores de malignidad:

- Infiltración plasmocitaria en MO ≥60%
- Relación entre CLL involucrada y la no involucrada > de 100.
- >1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener >5mm)

(a) Si no existe banda monoclonal, se considera plasmocitosis > 30 % en la MO y/o biopsia de un plasmocitoma.

(b) Ocasionalmente pueden considerarse otros tipos de disfunción orgánica, siempre y cuando estén en relación con el mieloma.

Otras formas de presentación del Mieloma y sus criterios diagnósticos se observan en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Otras formas de presentación del Mieloma

Mieloma indolente o asintomático	<p>Se deben cumplir los 2 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente monoclonal (IgA o IgG) > 3 g/dl ó componente monoclonal urinario > 500 mg/24hs, y/o infiltración plasmocitaria en MO 10%-60%. • Ausencia de eventos definidores de mieloma <p><i>Es controvertido la necesidad de tratamiento temprano.</i></p>
Plasmocitoma solitario	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión ósea o extraósea de partes blandas, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia. • Ausencia de células plasmáticas clonales en MO. • RMN (o TAC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto lesión solitaria primaria). • Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas.
Plasmocitoma	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión ósea o extraósea de partes blandas, con

solitario con compromiso mínimo de MO	<p>infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración plasmocitaria en MO < 10 %. • RMN (o TAC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto lesión solitaria primaria). • Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas.
Plasmocitoma extramedular	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión extra ósea de partes blandas, con infiltración por células plasmáticas clonales, demostrado por biopsia. • Gammapatía monoclonal sérica y/o cadenas livianas en orina de baja concentración, o ausentes. • Punción o biopsia de MO sin infiltración de células plasmáticas clonales. • Ausencia de lesión de “órgano blanco” relacionados al MM. <p><i>Estas lesiones se localizan en tracto respiratorio superior senos paranasales, nasofaríngeo, laringe (80%), tubo digestivo, SNC, mamas, tiroides, etc. debiendo en hacer diagnóstico diferencial con linfoma plasmoblástico.</i></p>
Leucemia de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: $\geq 2000/\mu l$ ó $\geq 20\%$ del recuento leucocitario. • Presencia de células plasmáticas clonales en MO. • Alteración proteica. • Aumento de LDH y cadenas livianas. • Pancitopenia. <p><i>Esta entidad requiere un tratamiento intensivo y conlleva un mal pronóstico.</i></p>

- **ESTUDIO DEL PACIENTE**

- a. Anamnesis y examen físico completo.
- b. Hemograma completo. Eritrosedimentación.
- c. PAMO/ BMO con histología e inmunohistoquímica.
- d. Estudio de proteínas:

- Proteinograma electróforotico. Inmunofijación y dosaje de inmunoglobulinas normales y del componente monoclonal en suero y/u orina. Cadenas livianas libres en suero y en orina. Orina completa con proteinuria de 24 h. Relación kappa/lambda en orina. Investigación de proteinuria de Bence Jones
- e. Calcemia (iónico y sérico), fosfatemia, urea, creatinina, ionograma en sangre y orina
 - f. Clearance de creatinina
 - g. Coagulograma basal y química general
 - h. Dosaje de beta 2 microglobulina, proteína C reactiva cuantitativa y LDH para evaluación pronóstica
 - i. Evaluación ósea: preferentemente radiografía convencional de cráneo, pelvis, huesos largos + RMN de columna. Algunos grupos sugieren PET/TC inicial para evaluación ósea completa, además es útil para la valoración de la enfermedad extramedular. La TAC bajas dosis de cuerpo entero es útil además para lesiones extraóseas o que requieren biopsia
 - Citometría de flujo de MO: CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD81, κ/λ citoplasmática
 - Ploidía por citometría de flujo (optativo)
 - Citogénético en MO: bandeo cromosómico, del 13
 - FISH en MO: t (14,16) , t (14, 20) , del 17, t(4;14), t (11,14), t (6,14)
 - Índice de proliferación (LI) en MO

ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA

Cuadro 2. Estadios según el International Myeloma Working Group (ISS IMWG)

Estadio	Beta 2 microglobulina	Albúmina
I	<3.5 mg/L	≥ 3,5mg/dl.
II (no criterios de I ni III)	< de 3.5 mg/L	< de 3.5 mg/dl
	3.5 a 5.5 mg/L	indiferente
III	> 5.5 mg/L.	indiferente

Cuadro 3. Estadios según Sistema Internacional de Estadificación Revisado (ISS-R) International Myeloma Working Group.

Estadio	Beta 2 microglobulina	Albúmina	Otros
I	<3.5 mg/L	≥ 3,5mg/dl.	LDH normal Ausencia de citogenético de alto riesgo
II	No criterios de I ni III		
III	> 5.5 mg/L.	indiferente	LDH elevada. Citogenético de alto riesgo t(4; 14), t (14;16), del 17p

- **FACTORES PRONÓSTICOS**

Además de la clasificación en estadios del Internacional Myeloma Working Group con implicancia pronóstica, se han propuesto otras combinaciones de factores pronósticos, como la de Bataille que relaciona los valores de beta 2 microglobulina con los de la proteína C reactiva (PCR) cuantitativa. (Ver **Cuadro 4**).

Cuadro 4. Clasificación de riesgo de Bataille

Riesgo	Criterio	Sobrevida en meses
BAJO	B ₂ m y PCR < 6	54
INTERMEDIO	B ₂ m ó PCR > 6	27
ALTO	B ₂ m y PCR > 6	6

Asimismo, se reconocen otros factores pronósticos desfavorables:

- **Dependientes del huésped:** edad >65 años, pobre performance status, comorbilidades asociadas.
- **Dependientes de la célula tumoral:** alto índice de proliferación, componente monoclonal Ig A y alteraciones citogenéticas específicas.
- **Dependientes de la carga tumoral:** plaquetopenia.

También existe una clasificación en grupos de riesgo según las alteraciones citogenéticas presentes al momento del diagnóstico (**Cuadro 5**)

Cuadro 5. Grupos de riesgo citogenético

Alto riesgo (15 % de ptes)	t (14,16) (q32; q23) FISH t (14, 20) (q32; q11) FISH del 17(p13) FISH del 13q o monosomía 13 cariotipo complejo
Riesgo Intermedio (10 % de ptes)	t(4;14) (p16;q32) FISH
Bajo Riesgo (75 % de ptes)	Hiperdiploidía t (11,14) (q13;q32) FISH t (6,14) (p21,q32) FISH

- **TRATAMIENTO**

El tratamiento actual para pacientes con mieloma múltiple sintomático consta de varias etapas. Una fase de **inducción**, seguida de la **consolidación con trasplante autólogo de médula ósea** (según la edad de los pacientes, performance status, comorbilidades, factores pronósticos y expectativa de vida), y posteriormente una **fase de mantenimiento**. Asimismo, el tratamiento integral del paciente con mieloma múltiple debe considerar los cuidados de soporte y el tratamiento de las complicaciones.

- **TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

Pacientes con indicación de trasplante autólogo

El tratamiento consiste en una fase de inducción, habitualmente con 4 a 6 ciclos a fin de alcanzar la máxima reducción de la carga tumoral antes del trasplante y lograr remisión completa de la enfermedad.

Numerosos trabajos han demostrado una correlación entre la profundidad de la respuesta alcanzada mediante el tratamiento de inducción y la supervivencia de los pacientes luego del TAMO. La incorporación de nuevas drogas en los esquemas terapéuticos se asoció con mejoría en las tasas de respuesta (RC, VGPR y respuesta

global), con un impacto favorable en la evolución de los pacientes. Los esquemas con tres drogas, que incluyen inhibidor de proteosoma e inmunomoduladores, demostraron beneficios en supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global (Nivel de evidencia 1). Los esquemas más utilizados son VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), CVD y CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) y VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona). El esquema VTD demostró ser superior a CVD en calidad de respuesta sin beneficios en SG (Nivel de evidencia 1). **Cuadro 9** al final del capítulo.

Se recomienda recolectar células progenitoras hematopoyéticas luego de 3 a 4 ciclos, y de ser posible con celularidad suficiente para realizar dos trasplantes.

- **CONSOLIDACIÓN CON CÉLULAS PROGENITORAS DE MEDULA OSEA EN MM**

El trasplante autólogo (TAMO) es el tratamiento de consolidación luego de haber obtenido respuesta con el tratamiento de primera línea, para todos los pacientes menores de 65 años, que no presenten comorbilidad significativa que lo contraindique. Permite obtener respuestas globales del 70 al 90 %, con progresión de enfermedad a los 18 a 24 meses.

La tasa de mortalidad asociada al procedimiento es baja (1-3%). No obstante, no ha sido solucionado aún el problema de la persistencia de enfermedad residual, por lo cual el TAMO en MM no tiene un carácter curativo.

El TAMO “en tándem” no posee un rol definido en primera línea, mostrando una mayor toxicidad, quedando reservado (según algunos grupos terapéuticos) para un subgrupo de pacientes de muy mal pronóstico citogenético.

El trasplante alogénico se asocia con una mortalidad del 30%, por lo que estaría indicado en un limitado grupo de pacientes jóvenes con dador histocompatible, y en el marco de un ensayo clínico.

- **Pacientes no candidatos a consolidación con trasplante de MO**

En este grupo de pacientes los esquemas que asocian tres drogas también demostraron superioridad en tasas de respuestas, SLP y SG. Dado que no son pacientes candidatos a trasplante, los esquemas pueden incluir drogas alquilantes tales como: VCD (bortezomib, ciclofosfamida, prednisona), VMP (bortezomib, melfalán, prednisona), MPT (melfalán, prednisona, talidomida). El tratamiento se administra por un período limitado (9 a 18 meses) según respuesta y tolerancia. Ver **Cuadro 9** al final del capítulo.

Se recomienda una valoración clínica inicial de fragilidad, siendo los pacientes “frágiles” beneficiados con el uso de esquemas que incluyan al menos dos drogas, con el objetivo de controlar los síntomas y mantener una adecuada calidad de vida. Son ejemplos de estos esquemas de dos drogas el VD (bortezomib, dexametasona) y el Rd (lenalidomida, dexametasona en dosis bajas).

Manejo frente a circunstancias especiales:

- Deterioro de la función renal: bortezomib
- Eventos cardiovasculares y/o trombo-embólicos : bortezomib
- Historia de polineuropatía: lenalidomida

● **TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

Los objetivos de toda terapia de mantenimiento son los de prolongar la SLP y la SG, aumentar la tasa de RC y retrasar la progresión o la recaída. Todo ello con una toxicidad aceptable y sin comprometer la respuesta a nuevos tratamientos en el momento de la recaída.

Son opciones de mantenimiento:

- Lenalidomida (10 a 15 mg/día x 21 días cada 28 días x dos años).
- Talidomida
- Bortezomib (dosis cada 15 días), especialmente en pacientes de alto riesgo citogenético.

● **DEFINICIÓN DE RESPUESTA**

Actualmente se utilizan los criterios del IMWG (International Myeloma Working Group) para la definición de respuesta y de enfermedad mínima residual. **Cuadros 6 y 7**

Cuadro 6. Criterios de respuesta *

RCs (estricta)	<i>RC como se define abajo más una relación normal de CLL y ausencia de clonalidad en las células en médula ósea corroborado por IHQ (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ, respectivamente, luego de contar ≥ 100 células plasmáticas).</i>
RC	<i>Inmunofijación negativa en plasma y orina, desaparición de plasmocitomas y $< 5\%$ de células plasmáticas en aspirado de MO. <i>En pacientes que no posean componente M medible la normalización de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65).</i></i>

VGRP (muy buena respuesta parcial)	<p><i>Componente M detectable por inmunofijación pero no por electroforesis o $\geq 90\%$ de reducción del nivel del componente M en plasma y nivel de componente M en orina < 100 mg/24 hs orina.</i></p> <p><i>En pacientes que no posean componente M medible $\geq 90\%$ de reducción relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26-1.65).</i></p>
RP	<p><i>Reducción de $\geq 50\%$ del componente M en plasma y reducción del componente M en orina de 24 hs del $> 90\%$ o < 200 mg/24 hs orina.</i></p> <p><i>De no tener componente M medible, una reducción $\geq 50\%$ de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada.</i></p> <p><i>De no haber componente M medible ni relación alterada de CLL, reducción de $\geq 50\%$ del porcentaje de infiltración de médula ósea en caso de que el porcentaje basal de infiltración fuera $\geq 30\%$;</i> <i>En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera.</i></p>
Respuesta mínima	<p><i>Reducción de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del componente M en plasma y reducción del componente M en orina de 24 hs del 50-89%. En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera.</i></p>
Enfermedad estable	<p><i>No cumple los criterios de RC, RP, VGRP o progresión de enfermedad.</i></p>
Enfermedad progresiva	<p><i>Requiere al menos uno de los siguientes:</i></p> <p><i>Incremento del 25% desde el menor valor confirmado de uno o más:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Componente M en plasma (el incremento absoluto debe ser ≥ 0.5 gr/dl).</i> <i>• Incremento del componente M en suero ≥ 1 gr/dl, si el menor componente fue ≥ 5gr/dl.</i> <i>• Componente M en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200mg/24h).</i> <i>• En pacientes que no posean componente M medible, la diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dl).</i> <i>• En pacientes que no posean componente M medible, ni cadena involucrada medible, incremento de células plasmáticas en médula ósea independiente del valor basal (el incremento debe ser $\geq 10\%$ de infiltración).</i> <p><i>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento $\geq 50\%$ del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles o $\geq 50\%$ de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en el eje corto.</i></p> <p><i>Incremento $\geq 50\%$ en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si es la única forma de medir la enfermedad.</i></p> <p><i>La positivización de la inmunofijación en un paciente que alcanzó</i></p>

	<p><i>remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva.</i></p>
<p>Recaída clínica</p>	<p><i>Requiere al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión).</i> • <i>Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes $\geq 50\%$ y ≥ 1 cm en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles.</i> • <i>Algunos de los siguientes parámetros atribuible al mieloma:</i> <i>Hipercalcemia.</i> <i>Anemia (caída de la Hb > 2 g/dL) no relacionada al tratamiento u otras condiciones no vinculadas a mieloma.</i> <i>Aumento de las cifras de creatinina > 2 mg/dl o más, desde el inicio del tratamiento y atribuible al mieloma.</i> <i>Hiperviscosidad relacionada a paraproteína.</i>
<p>Recaída desde remisión completa</p>	<p><i>Requiere al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Reaparece componente M en plasma o en orina por inmunofijación o electroforesis.</i> • <i>Reaparecen $> 5\%$ células plasmáticas en MO.</i> • <i>Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia).</i>

Recaída desde EMR negativa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS o positivización de estudio para recurrencia de mieloma). • Reaparece componente M en plasma o en orina, por inmunofijación o electroforesis. • Reaparecen > 5% células plasmáticas en MO. • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia).
-----------------------------------	---

**Todas las categorías de respuesta requieren dos determinaciones consecutivas.*

Cuadro 7. Criterios Enfermedad mínima residual (EMR)*

EMR negativa sostenida	<i>EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación) y por imágenes como se define debajo, confirmado con al menos un año de diferencia.</i>
EMR negativa por CMF	<i>Ausencia de células plasmáticas clonales en aspirado de médula ósea por CMF de nueva generación utilizando el procedimiento de detección de EMR de EuroFlow para mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10⁵ ó más células nucleadas.</i>
EMR por NGS	<i>Ausencia de células plasmáticas clonales por secuencia de ADN de alta generación en aspirado de médula ósea, en cual la presencia del clon se define con la lectura de la menos dos secuencias idénticas de ADN utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10⁵ ó más células nucleadas.</i>
EMR negativa de PET positivo	<i>EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS) más la desaparición de las áreas con aumento del metabolismo de PET/TC basal o precedente, o disminución de la avidéz con menor captación comparado al pool vascular o captación menor a los tejidos blandos normales adyacentes.</i>

** Se recomienda evaluación de EMR sólo si se sospecha remisión completa. Para EMR no son necesarias dos determinaciones.*

La enfermedad mínima residual negativa (EMR) definida por citometría de flujo (CF) o estudios moleculares de alta generación, constituye el pre-requisito para poder lograr remisiones duraderas y sobrevida prolongada.

❖ MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO/ RECAÍDO

Los criterios para diagnóstico de MM en progresión y MM en recaída se detallan en el **Cuadro 6**.

En los pacientes recaídos, la elección del esquema terapéutico debe realizarse balanceando eficacia y toxicidad.

Se deberán considerar factores vinculados con la enfermedad, el paciente y el tratamiento.

- Factores vinculados con la enfermedad: duración de la respuesta previa, agresividad de la recaída, recaída sólo bioquímica, enfermedad ósea extensa, compromiso en sangre periférica (expresión leucémica), alteraciones citogenéticas, estadio y compromiso de órgano blanco.
- Factores vinculados con el paciente: edad, estado funcional, comorbilidades, toxicidades preexistentes, reserva medular.
- Factores vinculados con el tratamiento: esquemas previos, toxicidades, eficacia de los mismos, antecedentes de trasplante previo en sus diversas modalidades.

El tiempo libre hasta la recaída constituye un factor muy importante. Si la recaída ocurre tras un período de remisión prolongada (>6 meses) una opción válida es considerar el retratamiento con el esquema indicado en la primera línea. Si en cambio la recaída ocurre precozmente o se trata de un paciente con progresión intratratamiento, se sugiere cambiar el esquema ofreciendo nuevas drogas.

En cuanto a la recaída bioquímica, de ser lenta requiere un seguimiento para elegir el momento adecuado de tratamiento. Se debe tener presente los criterios de recaída bioquímica significativa: duplicación del componente M, aumento del valor absoluto del componente M $\geq 1\text{g/d}$ o del componente M urinario $\geq 500\text{mg/ 24hs}$ y el aumento de las cadenas livianas libres $\geq 200\text{mg/L}$ en 2 determinaciones consecutivas en menos de 2 meses.

El **Cuadro 8** enumera algunos esquemas terapéuticos para MM recaído.

Cuadro 8. Esquemas terapéuticos para MM recaído

Basados en Bortezomib	Bortezomib/ Ciclofosfamida /DXM
	Bortezomib/ Lenalidomida/DXM
	Bortezomib/DXM
	Bortezomib/Doxorrubicina liposomal/DXM
	Bortezomib/Talidomida/DXM
Basados en Carfilzomib	Carfilzomib/Ciclofosfamida/DXM

	Carfilzomib (2 veces por semana)/DXM Carfilzomib (semanal)/DXM Carfilzomib/Lenalidomida/DXM
Basados en Isaxomid	Ixazomib/DXM Ixazomib/Pomalidomida/DXM Ixazomib/Lenalidomida/DXM
Basados en Lenalidomida	Lenalidomida/DXM Lenalidomida/Ciclofosfamida/DXM
Basados en Pomalidomida	Pomalidomida/DXM (categoría 1) Pomalidomida/CFM/DXM Pomalidomida/Carfilzomib/DXM Pomalidomida/Lenalidomida/DXM Pomalidomida/Bortezomib/DXM
Basados en Daratumumab	Daratumumab Daratumumab/Bortezomib/DXM Daratumumab/Lenalidomida/DXM Daratumumab/Pomalidomida/DXM
Basados en Elotuzumab	Elotuzumab/Lenalidomida/DXM
Basados en drogas QT	Bendamustin/Bortezomib/DXM Bendamustina/Lenalidomida/DXM Melfalán/Prednisona DCEP VTD-PACE

- **Trasplante de médula ósea en enfermedad recaída**

- Trasplante autólogo de CPH: constituye una opción en pacientes con MM recaído que no recibieron dicho tratamiento en la primera línea.
- Segundo trasplante de CPH. Las condiciones para utilizarlo son:
 - Respuestas prolongadas a la terapia previa, con períodos libres de progresión > 1.5-2 años (desde el primer TAMO).
 - Adecuada reserva medular.
 - Sin contraindicaciones por edad, performance status y/o comorbilidades.
- Pacientes recaídos a doble TAMO: el tercero no es una opción dado que no demostró eficacia en el control a largo plazo de la enfermedad.
- Trasplante alogénico con reducción de dosis del condicionamiento (mini-trasplante): en pacientes de alto riesgo y en el marco de ensayos clínicos.

- **RADIOTERAPIA EN MIELOMA**

- La radioterapia está indicada como tratamiento primario en la enfermedad localizada (plasmocitoma solitario óseo y plasmocitoma extramedular). Dosis de 40 Gy en cuatro semanas.
- En la enfermedad diseminada, la radioterapia está indicada para tratamiento del dolor óseo no controlado por el tratamiento, en la prevención de las fracturas patológicas y para aliviar la compresión de la médula espinal. Dosis 30 Gy en dos semanas.

MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO Y TRATAMIENTO DE SOPORTE

- Administración mensual de difosfonatos IV (pamidronato 45 a 90 mg o zoledronato 4 a 8 mg) . Evaluación odontológica previa y monitoreo de la función renal. Duración mínima 1 año.
- Evitar el reposo y la deshidratación.
- Inmunización (vacuna antigripal, antineumocócica y antimeningocócica).
- En pacientes con descenso de las inmunoglobulinas policlonales e infecciones recurrentes, se considerará el uso de inmunoglobulina en infusión intravenosa en dosis de 200 a 250 mg/kg cada 21 días.
- Se considerará profilaxis de enfermedad tromboembólica (con aspirina, heparina de bajo peso molecular, acenocumarol o warfarina), en pacientes bajo tratamiento con talidomida o lenalidomida, especialmente en etapas iniciales del mismo y/o cuando ésta se combina con corticoides y/u otros quimioterápicos.
- En pacientes con anemia sintomática y requerimiento transfusional, a pesar del tratamiento de la enfermedad de base, se evaluará individualmente el uso de eritropoyetina.

Cuadro 9. Esquemas Terapéuticos para Mieloma Múltiple

MP	Melfalán-Prednisona	Melfalán 0.25 mg/kg/días x 4 días. Prednisona 60 mg VO días 1 al 7. Ciclos cada 6 semanas.
TD	Talidomida-Dexametasona	Talidomida 200 mg VO días 1 al 28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22.

		Ciclos cada 4 semanas.
RD	Lenalidomida-Dexametasona	Lenalidomida 25 mg VO días 1 al 21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22. Ciclos cada 4 semanas.
MPT	Melfalán-Prednisona-Talidomida	Melfalán 0.25 mg/kg VO días 1 al 4 (0.20 mg/kg en mayores de 75 años). Talidomida 100-200 mg VO días 1 al 28 (100 mg/día en mayores de 75 años). Prednisona 2 mg/kg días 1 al 4. Ciclos cada 6 semanas.
VMP	Bortezomib-Melfalán-Prednisona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 8, 15 y 22. Melfalán 9 mg/m ² VO días 1 al 4. Prednisona 60 mg/m ² días 1 al 4. Ciclos cada 5 semanas.
VTD	Bortezomib-Talidomida-Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 8, 15 y 22. Talidomida 100-200 mg VO días 1 al 28. Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22. Ciclos cada 4 semanas.
VCD	Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 8, 15 y 22. Ciclofosfamida 500 mg/m ² VO días 1, 8 y 15. Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22. Ciclos cada 4 semanas.
CyBorD	Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 4, 8 y 11. Ciclofosfamida 300 mg/m ² VO días 1, 8, 15 y 22. Dexametasona 40 mg días 1-4, 9-12, 17-20. Ciclos cada 4 semanas.
RVD	Lenalidomida-Bortezomib-Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 8 y 15. Lenalidomida 25 mg VO días 1 al 14. Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 ó 40 mg días 1, 8 y 15. Ciclos cada 3 semanas.
KD	Carfilzomib-Dexametasona	Carfilzomib 27 ó 56 mg/m ² IV, día 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 del ciclo 1 la dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16

		ó 40 mg días 1, 8 y 15. Ciclos cada 4 semanas.
KRD	Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² IV, día 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 del ciclo 1 la dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Lenalidomida 25 mg VO días 1 al 21. Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 ó 40 mg días 1, 8 y 15. Ciclos cada 4 semanas.
KCD	Carfilzomib-Ciclofosfamida-Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² IV, día 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 del ciclo 1 la dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Ciclofosfamida 300 mg/m ² VO días 1, 8 y 15. Dexametasona 40 mg días 1, 8 y 15. Ciclos cada 4 semanas.
PD	Pomalidomida-Dexametasona	Pomalidomida 4 mg VO días 1-21. Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22. Ciclos cada 4 semanas.
KPD	Carfilzomib-Pomalidomida-Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² IV, día 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 del ciclo 1 la dosis de Carfilzomib es de 20 mg/m ²). Pomalidomida 4 mg VO días 1-21. Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 y 22. Ciclos cada 4 semanas.
PAD	Bortezomib-Doxorrubicina-Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² , SC, días 1, 4, 8 y 11. Doxorrubicina 9 mg/m ² IV, días 1 al 4. Dexametasona 40 mg VO días 1-4, 8-11, 15-18 ciclo 1 y días 1-4 en ciclos 2 al 4. Ciclos cada 3 semanas.
DT-PACE	Dexametasona-Talidomida-Cisplatino-Doxorrubicina-Ciclofosfamida-Etopósido.	Dexametasona 40 mg VO días 1 al 4. Talidomida 100 a 200 mg/día VO. Cisplatino 10 mg/m ² IV continua, días 1 al 4. Doxorrubicina 10 mg/m ² IV continua, días 1-4. Ciclofosfamida 400 mg/m ² IV continua, días 1-4. Etopósido 40 mg/m ² IV continua, días 1-4. Ciclos cada 4 a 6 semanas.
CDEP	Ciclofosfamida-	Ciclofosfamida 400 mg/m ² IV continua, días

Dexametasona-Etopósido-Cisplatino	1-4. Dexametasona 40 mg VO días 1 al 4. Etopósido 40 mg/m ² IV continua, días 1-4. Cisplatino 10 mg/m ² IV continua, días 1 al 4.
--	--

- **MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS**

Neurotoxicidad

- Debe efectuarse examen neurológico pre e intra-tratamiento
- En pacientes sintomáticos: gabapentin, pregabalina y complejo B.

En los **Cuadros 10 y 11** se describen las recomendaciones para el ajuste de dosis por polineuropatía.

Cuadro 10. Ajuste de dosis del Bortezomib por polineuropatía (PNP)

PNP G1 c/dolor ó G2	PNP G2 c/dolor ó G3	PNP Grado 4
Reducción de dosis del 25-50%	Interrupción hasta resolución a G1. Reiniciar con 50% de dosis previa.	Discontinuar tratamiento

Cuadro 11. Ajuste de dosis de Talidomida por PNP

PNP Grado 2	PNP Grado 3
Reducción de dosis 50%	Interrupción hasta resolución a G1. Reiniciar con 50%.

Insuficiencia renal (IR)

- Corregir factores desencadenantes de IR: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, infección urinaria, uso concomitante de drogas nefrotóxicas.

En el **Cuadro 12** se describe el ajuste de dosis de Lenalidomida en IR.

Cuadro 12. Modificación de dosis de Lenalidomida en IR

Cl creat 30-60 ml/min	Cl creat 15-30 ml/min	Cl creat < 15 ml/min
10 mg/día	15 mg días alternos	5 mg/día post Hemodiálisis (HD)

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- *Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2017.*
- *NCCN guidelines Version 4.2018. Multiple Myeloma NCCN.org.*
- *Palumbo et al. Journal Clin Oncology. 2015; 33: 2863-2869.*
- *Jean Luc Harousseau and Michel Attal. How I treat first relapse of myeloma. July 5, 2017; DOI 10.1182/blood-2017-03-726703.*
- *M.A. Dimopoulos, et co. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. NEJM 2016. Vol 375 n°14; 1319-1331.*
- [Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. IMWG update criteria for the diagnosis of Multiple Myeloma. Lancet Oncol 2014, Nov 15\(12\):e538-48.](#)
- *Rajkumar V et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the IMWG panel 1. Blood 2011; 117: 4691-95.*
- *San-Miguel, JF, Mateos, MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. American Society of Hematology. 2009; 555- 565.*
- *Mateos MV et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma. JCO 2010; 28:2259-66.*
- *Palumbo A et al. Multiple myeloma. NEJM 2011; 364: 1046-60.*
- *Weber D et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma. NEJM 2007; 357: 2133-42.*
- [McBrid, A et al. Carfilzomib: A second-generation proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma. Am J Health Syst Pharm. 2015 Mar 1;72\(5\):353-360.](#)
- [Dimopoulos M et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone \(KRd\) versus lenalidomide and dexamethasone \(Rd\) in the phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol. 2018 Apr 4; 11\(1\):49.](#)
- *Terpos E; International Myeloma Society. [Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017.](#) Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Mar 1. pii: S2152-2650(18)30157-5.*

❖ MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

• INTRODUCCIÓN.

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea por células linfoplasmocíticas que secretan una proteína monoclonal IgM. Corresponde a la variante de linfoma linfoplasmocítico (LPL) de la clasificación de la OMS. Es una enfermedad infrecuente, 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y predominio masculino. La etiología es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGUN LA WMIWG

- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial y nodular.
- CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10 y CD 23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico.

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas están causadas por dos mecanismos:

- Infiltración de los tejidos por las células neoplásicas.
- Propiedades físico químicas de la IgM (**Cuadro 13**).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas inespecíficos (astenia, anorexia)	50 %
Esplenomegalia, hepatomegalia, poliadenopatías	20 %
Síntomas B	25 %
Síndrome de hiperviscosidad	20-30 %
Infiltración pulmonar y derrame pleural	Infrec
Compromiso gastrointestinal	infrec
SNC (Síndrome Bing-Neel) con o sin afectación del LCR (ataxia, confusión, cefalea)	infrec

Cuadro 13. Manifestaciones secundarias a las propiedades de la IgM

Propiedades de la Ig M monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestaciones clínicas
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, epistaxis, hemorragias retinianas, mareos, hemorragia.
Precipitación en frío	Crioglobulinemia (tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrocianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío.
Actividad de autoAc anti MAG, GM1 y sulfatide	Neuropatía periférica	Neuropatía sensitivo-motora, parestesias, disestesias, dolores. Ataxia, inestabilidad.
Actividad de auto Ac anti Ig G	Crioglobulinemia (tipo II)	Púrpura, artralgias, ulceraciones, glomerulonefritis (falla renal), neuropatía.
Actividad de auto Ac contra antígenos de GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis.
Depósitos tisulares de agregados amorfos de Ig M	Disfunción orgánica	Piel: enfermedad bullosa, pápulas, rash (Síndrome de Schnitzler). Gastrointestinal: diarrea, malabsorción, sangrado Renal: proteinuria, falla renal lenta instalación (componente de cadena liviana).
Depósitos tisulares de fibras amiloides (principalmente cadena liviana)	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, hepatomegalia, macroglosia, esplenomegalia, cardiomegalia, falla renal y hepática, neuropatía.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes.

Más recientemente, estudios de secuenciación masiva de última generación permitieron detectar mutaciones relacionadas a MW:

- Mutación en el gen MYD88 (myeloid differentiation primary response 88). La misma se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW e induce la activación de las quinasas IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) y BTK (Bruton's tyrosine kinase) llevando a la activación de NF-κB y al desarrollo neoplásico.
- Mutación en el gen CXCR4 (G-protein coupled receptor), un receptor de quimocina que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12. Se encuentra presente en el 27-29% de los casos con MW.

Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con MYD88 mutado y CXCR4 wild type.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estándar para la MW. El consenso general es iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad. Los niveles elevados de IgM per se, no son una indicación de inicio de tratamiento. La elección del esquema terapéutico dependerá de las manifestaciones predominantes de la enfermedad, la edad del paciente, su estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente. En el **Cuadro 14** se detallan los diversos esquemas de tratamiento.

Cuadro 14. Esquemas de tratamiento de MW según cuadro clínico predominante

MW con citopenias y/o visceromegalias	Rituximab-Dexametasona-Ciclofosfamida
	Rituximab-Bendamustina
	Rituximab-Bortezomib
MW con neuropatía	Rituximab-Dexametasona-Ciclofosfamida
	Rituximab-Bendamustina
	Monoterapia con Rituximab
	Rituximab-Fludarabina
MW con hiperviscosidad sintomática o crioglobulinemia	Rituximab-Bendamustina
	Rituximab-Bortezomib-Dexametasona
	Rituximab-Fludarabina-Ciclofosfamida
MW en pacientes sin comorbilidades	Rituximab-Dexametasona-Ciclofosfamida
	Rituximab-Dexametasona-Ciclofosfamida
	R-CHOP
	Ibrutinib
MW en pacientes con comorbilidades o estado funcional pobre	Fludarabina VO
	Clorambucilo VO
	Monoterapia con Rituximab
	Ibrutinib

Bibliografía

- *Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2017.*

- Owen R, Pratt G, Auer R et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macro- globulinemia. *BJH*. (2014), 165, 316-333.
- Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al. Waldenström macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2013 (6): vi155-vi159.
- Leblond V, Kastiris E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Consensus on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128:1321-1328.
- Leblebjian H, Agarwal A, Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma, Myeloma & leukemia*. 2013. Sept. s310-s316.
- NCCN Guidelines Version 1.2016.
- Treon SP, Tripsas C, Meid K et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1430-1440.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2014; 123: 2791-6.
- Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123: 1637-46.