

MIELOMA MULTIPLE (MM)

El MM se incluye dentro de las discrasias de células plasmáticas (CP), posee un amplio espectro de presentación que resulta de la evolución desde un estado clínico premaligno que lo conocemos como gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), con un riesgo bajo de transformación maligna (1% por año), que persiste de manera indefinida. Un pequeño grupo de pacientes presenta un cuadro clínico intermedio entre MGUS y MM sintomático (MMS) denominado MM Indolente o smoldering, pero en esta etapa el riesgo de evolución a MMS es de aproximadamente 10 % por año durante los primeros 5 años, finalmente el MMS cursa con remisiones y recaídas con períodos libres de progresión cada vez más cortos, y en su etapa final las CP pueden adquirir la capacidad de diseminarse fuera de la médula ósea (MO) en forma de plasmocitoma extramedular o leucemia de CP. Es la segunda neoplasia hematológica más frecuente con una edad media de presentación entre 65 - 70 años, siendo 1/3 de los pacientes mayores de 75 años. Se estima un incremento en el número absoluto de casos en adultos mayores, debido al aumento en la expectativa de vida proyectado en la población general, pero con mejoría en tasas de supervivencia. En la siguiente guía se tratarán los criterios diagnósticos y de tratamiento del MMS.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MMS

Para el diagnóstico de MMS se requiere la presencia de CP clonales en MO \geq 10% o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular, más lesión de órgano blanco o presencia de al menos un biomarcador de malignidad. En **el cuadro 1** se detallan los

criterios establecidos por el grupo internacional de Mieloma (IMWG), donde la presencia de tan solo uno de estos eventos establece diagnóstico de MMS.

La presentación clínica atípica como lesiones focales múltiples sin infiltración difusa de MO y/o plasmocitomas extraóseos requiere la confirmación por biopsia de una lesión para establecer el diagnóstico. En el **cuadro 2** describen los criterios diagnósticos de otras formas de presentación de MMS.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DEL MM

Amiloidosis primaria (AL): tiene menor nivel de componente monoclonal y porcentaje de infiltración plasmática de MO, raramente lesiones óseas.

Macroglobulinemia Waldeström/Linfoma linfoplasmocítico: presenta componente monoclonal IgM, hepato-esplenomegalia, adenopatías, citopenias.

EVALUACION AL DIAGNOSTICO

El estudio inicial requiere de una correcta anamnesis, examen físico y análisis de rutina, en el **cuadro 3** se detallan los estudios de laboratorio e imágenes a realizar a un paciente con sospecha o diagnóstico de MM.

FACTORES PRONÓSTICOS

Se recomienda utilizar el sistema internacional de estadificación (ISS) en todos los pacientes con MMS, excepto en aquellos que solo recibirán tratamiento de sostén o cuidados paliativos. El ISS revisado (ISS- R) combina los elementos del ISS con la LDH elevada y la presencia de citogenético de alto riesgo, asociado con pronóstico

adverso (**Cuadro 4 y 5**). Estos índices continúan siendo una estratificación pronóstica, pero la evidencia aun no permite adaptar el tratamiento de acuerdo con el riesgo.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial debe considerar la edad, condición general y comorbilidades del paciente, candidato o no a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), la presentación y características clínico-biológicas de la enfermedad, factores pronósticos, calidad y expectativa de vida, como así también las preferencias del paciente.

Pacientes elegibles para TAMO

Se recomienda realizar en pacientes menores a 65 o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes entre 70 y 75 años podrían ser candidatos luego de una evaluación geriátrica integral por un equipo interdisciplinario. En este grupo de pacientes la SLP y la SG son el objetivo, al igual que la profundidad y duración de la respuesta. Los pacientes deben ser tratados con una terapia de inducción de 4 a 6 ciclos de quimioterapia que incluya un inhibidor de proteosoma (IP) y un inmunomodulador (IMiDs) +/- un anticuerpo monoclonal, con el objetivo de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del TAMO (**Cuadro 6**). Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad con beneficio en SG respecto a regímenes con dosis más altas. En pacientes con presentación agresiva al diagnóstico (compromiso óseo extenso o renal) se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib con 2 aplicaciones semana por al menos los 2 primeros ciclos. Se recomienda realizar colecta de progenitores hematopoyéticos de médula ósea luego de 3 a 4 ciclos y, de ser

posible, con colecta para realizar 2 trasplantes en caso de requerir TAMO en tándem en pacientes seleccionados. Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas se pueden beneficiar con tratamiento de inducción con poli quimioterapia como VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), seguido de TAMO y terapia de mantenimiento posterior (que incluya idealmente un IP más IMiDs).

Pacientes NO elegibles para TAMO

En este grupo de pacientes la calidad de vida y duración del tratamiento son objetivos importantes en la elección de un esquema de inducción. Se recomienda realizar a estos pacientes una evaluación geriátrica y de acuerdo con la misma utilizar un esquema basado en 3 o 4 drogas, y de 2 drogas para pacientes frágiles. En aquellos sin fragilidad se recomienda el uso de esquemas basados en IP o anticuerpos monoclonales como RVD lite, RVD, D-Rd (daratumumab, lenalidomida y dexametasona), D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona), VCD, VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) o Rd continuo (lenalidomida y dexametasona).

En los pacientes que reciben inducción con esquemas con tres drogas incluyendo un IP se recomienda 8 a 9 ciclos de tratamiento y posterior mantenimiento. Los pacientes que reciben tratamientos basados en anticuerpos monoclonales o lenalidomida dexametasona se benefician del tratamiento continuo hasta progresión o toxicidad inaceptable. Considerar suspender la dexametasona y/o reducir la dosis de lenalidomida luego de 9 ciclos de tratamiento. En los pacientes mayores de 80 años o con criterios de fragilidad el

tratamiento debe enfocarse en control de síntomas y preservar la calidad de vida.

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 7 y 8.**

CONSOLIDACIÓN POS TAMO

Es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta. Se inicia a los 100 días postrasplante. Se utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMiDs por 2 o 4 ciclos. Se recomienda en pacientes que no hayan logrado una RC o en aquéllos que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento de inducción.

MANTENIMIENTO

La terapia continua se considera estándar de tratamiento y debe iniciarse a los 100 días postrasplante, al finalizar la consolidación o luego de la inducción de pacientes no candidatos a TAMO. La duración del mismo es por lo menos 2 años o hasta progresión o intolerancia. Los tratamientos de mantenimiento recomendados son:

- **Lenalidomida:** 10 o 15 mg por día por 2 años o hasta progresión o intolerancia. Evaluar el aumento de incidencia de neoplasias secundarias.
- **Bortezomib:** 1,3 mg/m² cada 15 días subcutáneo por dos años o hasta progresión o intolerancia. Se sugiere considerar este tipo de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal, compromiso óseo extenso o intolerancia a la lenalidomida

- **Bortezomib con lenalidomida:** Se recomienda el mantenimiento con IP e IMiDs para los pacientes de alto riesgo citogenético, enfermedad extramedular o leucemia de células plasmáticas.

Estudios para efectuar durante la consolidación

/mantenimiento: cada 2 meses

- Examen clínico
- Hemograma completo
- Bioquímica
- Evaluación proteica

MIELOMA MÚLTIPLE RECAIDO/REFRACTARIO

En los pacientes recaídos, la elección del esquema terapéutico debe realizarse balanceando eficacia y toxicidad. Se deberán considerar factores vinculados con la enfermedad, tiempo hasta la recaída, estado clínico del 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 pre-existentes, reserva medular.
- Factores vinculados con el tratamiento: esquemas previos, toxicidades, eficacia, antecedentes de trasplante previo en sus diversas modalidades.

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 intra-tratamiento, se sugiere cambiar el esquema ofreciendo nuevas drogas. **Cuadro 9**

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 $\geq 500\text{mg/24h}$ y el aumento de las cadenas livianas libres $\geq 200\text{mg/L}$ en 2 determinaciones consecutivas en menos de 2 meses.

TAMO EN RECAÍDA

Trasplante autólogo de médula ósea constituye una opción en pacientes con MM recaído que no lo recibieron en la primera línea. Las condiciones para utilizarlo son:

- Respuestas prolongadas a la terapia previa, con períodos libres de progresión $> 1.5\text{-}2$ años (desde el primer TAMO).
- Adecuada reserva medular.
- Sin contraindicaciones por edad, estado clínico 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. El trasplante alogénico con reducción de dosis del condicionamiento (mini-trasplante) debería evaluarse en pacientes jóvenes de alto riesgo y en el marco de ensayos clínicos.

RADIOTERAPIA EN MIELOMA

La radioterapia (RT) está indicada como tratamiento primario en la enfermedad localizada (plasmocitoma solitario óseo y plasmocitoma

extramedular). La dosis sugerida es de 40 Gy en cuatro semanas. En la enfermedad diseminada, la RT está indicada para tratamiento del dolor óseo no controlado, en la prevención de las fracturas patológicas y para aliviar la compresión de la médula espinal. Dosis sugerida 30 Gy en dos semanas.

MEDIDAS GENERALES DE TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES

Enfermedad ósea

El uso de bifosfonatos (BF) demostró reducir los eventos óseos en comparación con placebo, se debe indicar BF en pacientes con MM sintomático independientemente de la presencia de lesiones óseas.

Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2-4 hs. para minimizar el riesgo de daño renal, se ha demostrado igual eficacia con pamidronato 30 mg EV, esta dosis se recomienda especialmente en casos de insuficiencia renal, no debiendo administrarse con depuración menor a 30 ml/min. **Ácido zoledrónico:** 4 mg EV en infusión de 15-30 min. En pacientes con falla renal está indicado el uso de **denosumab**. Se recomiendan Infusiones mensuales por 2 años. Algunos expertos suspenderían la terapia después de 2 años para pacientes con RC, MBRP, RP, o EE sin enfermedad ósea activa. También hay trabajos que están evaluando su uso cada 3 meses. Salvo contraindicaciones, los BF deben asociarse a calcio y vitamina D3. Reiniciar en las recidivas en caso de recurrencia de enfermedad ósea. Se debe efectuar evaluación odontológica y vigilancia previo al inicio de tratamiento y mientras reciben BF.

Control del dolor

El dolor óseo por lesiones líticas generalmente se controla con analgésicos combinados con la quimioterapia, pero se debe tener precaución con el uso de AINEs. La RT puede ser útil como control del dolor cuando las lesiones líticas son refractarias a la terapia sistémica (20 a 30 Gy en 5-10 fracciones).

Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de RT. EN grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo está indicada la vertebroplastia o cifoplastia. La compresión de la médula espinal debe considerarse una emergencia médica y el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y RT. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los casos de compresión medular por fractura vertebral o cuando no mejora el déficit neurológico con los tratamientos instituidos previamente, en cuyo caso la cirugía debe ser de urgencia.

Hipercalcemia

Se observa en 15% a 20% de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. También debe considerarse emergencia médica y el manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoides (dexametasona), diuréticos de asa como la furosemida para hipercalcemia leve (<12 mg/dL). Para hipercalcemia moderada a severa (>12 y <18 mg/dL) se puede agregar BF (pamidronato, ácido zoledrónico). Si los pacientes son refractarios a BF y se necesita

reducción rápida del calcio, se puede utilizar calcitonina. Hipercalcemias extremadamente severas (>18 mg/dL) pueden requerir hemodiálisis. Y considerar el uso de denosumab.

Insuficiencia renal

Constituye un factor pronóstico desfavorable y se recomienda contar con ClCr calculado y de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida en ml/min/1.73 m². Se sugiere en todos los pacientes con MM tomar medidas que minimicen el daño renal como evitar nefrotóxicos (aminoglucósidos y AINEs) e indicar una buena hidratación para mantener diuresis 3 L/día. La insuficiencia renal debido a nefropatía por cadenas livianas puede impactar en la elección del tratamiento inicial, es una urgencia que debe tratarse con dexametasona en altas dosis por cuatro días e iniciar un triplete que contenga un IP como el CyBorD.

Complicaciones neurológicas

En caso de compresión de la médula espinal se debe evaluar descompresión quirúrgica e indicar dexametasona alta dosis. Otras presentaciones pueden incluir: compresión de raíces nerviosas, plasmocitoma intracraneal, leptomeningitis, neuropatía periférica y alteración del nivel de conciencia. Ésta última puede estar causada por hipercalcemia, uremia, síndrome de hiperviscosidad, plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

Neuropatía periférica

Puede ser secundaria a la propia enfermedad o relacionada al tratamiento. Cerca de un 20% presenta al momento del diagnóstico y hasta un 75% puede presentarla durante el tratamiento,

principalmente con talidomida y bortezomib. La polineuropatía (PNP) asociada con MM es principalmente sensitiva o sensitivo-motora, y los síntomas son predominantemente simétricos, incluyendo parestesia, entumecimiento, sensación de ardor y debilidad, habitualmente leve, y en raras ocasiones pueden ser graves.

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente y usualmente es irreversible, por lo que cuando un paciente comienza con hipoestesia o parestesia se debe reducir la dosis o discontinuar la droga, además de hacer seguimiento neurológico cuidadoso.

Bortezomib también provoca PNP sensorial, pero se agrega dolor neuropático y es generalmente reversible al bajar o discontinuar la droga. Puede haber también presentaciones atípicas, como proximales o motoras. Esta son algunas recomendaciones:

- **PNP por talidomida:** grado 1 no se requieren ajustes de dosis, grado 2 reducir dosis en 50%, grado 3 interrumpir la droga hasta que revierta a grado 1.
- **PNP por bortezomib:** dolor neuropático grado 1 y para PNP sensorial grado 2, reducir dosis a 1,0 mg/m². Para dolor neuropático grado 2 o PNP grado 3 se debe interrumpir la droga hasta que todo revierta a grado 1 y entonces retomar con dosis de 0,7 mg/m². Para PNP grado 4, discontinuar el agente.

Otra recomendación consiste en aplicar bortezomib en forma semanal y por vía de administración subcutánea, ya que esto ha logrado disminuir su incidencia.

Complicaciones infecciosas

Son una causa importante de morbi-mortalidad por lo que deben realizarse determinaciones para virus HIV, HCV, HBV previo al

tratamiento. Las causas más frecuentes de infección en pacientes con MM son *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus (influenza y herpes zoster), produciendo principalmente cuadros infecciosos respiratorios y urinarios. El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 o 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, se deben iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa, por lo que se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como quinolonas (según política de cada centro), SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis altas) y aciclovir (en especial en los que reciben IP y Ac monoclonales), ya que la reactivación de varicela zoster es una complicación frecuente en estos pacientes. Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócica y antiinfluenza y los pacientes neutropénicos post quimioterapia pueden recibir estimulantes de crecimiento colonias de granulocitos (G-CSF).

Síndrome de hiperviscosidad

De presentación por frecuente, se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca. La medida de viscosidad sérica no se correlaciona con los síntomas o cuadro clínico. Si el paciente está sintomático la plasmaféresis mejora rápidamente los síntomas y debe ser realizada independientemente del nivel de viscosidad y junto con el inicio de la quimioterapia.

Complicaciones trombóticas

El propio mieloma, las terapias anti-mieloma, infecciones, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), inmovilidad, obesidad, paraplejía, tratamiento con EPO,

comorbilidades, deshidratación e insuficiencia renal son factores importantes para el desarrollo del ETV. La incidencia de ETV durante primera línea de tratamiento es del 1% al 2% con terapias convencionales y se duplica con el uso de doxorubicina, mientras que el uso de IMiDs en combinación con dexametasona o agentes produce un riesgo de ETV de hasta el 70% en ausencia de anticoagulación. Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina/acenocumarol a dosis plenas.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, 2021.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E. et al. EHA-ESMO Guidelines for MM, 2021
- Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible MM - IMWG research project. Blood Cancer J. 2018.
- Joseph NS, Kaufman JL. Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis. Curr Hematol Malig Rep. 2018.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017
- Jean Luc Harousseau and Michel Attal. How I treat first relapse of myeloma. Blood 2017.
- Cavo M, Gay F, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed MM: phase 3 EMN02/HO95 study. Blood. 2017.

- Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for MM. NEJM 2016
- Palumbo A et al. Multiple myeloma. NEJM 2011.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al .IMWG update criteria for the diagnosis of Multiple Myeloma. Lancet Oncol 2014.