

MIELOMA - LINFOMA:

"Retos en diagnóstico y terapias novedosas"



Mieloma Múltiple

Módulo 3 - Tratamiento

Dr. Humberto Martínez

Médico Internista - Hematólogo

Historia del Mieloma Múltiple

Urethane in Multiple Myeloma I. Final Report of a Case Treated more than Four Years with Urethane.

By

NILS ALWALL.

(Submitted for publication May 6, 1952.)

Urethane was successfully introduced by Patterson et al., in 1946, for the treatment of leukemia, but they found the drug ineffective in two cases of multiple myeloma.

In 1947 the present author reported two cases treated with this medicament. One was not benefitted by the treatment which had continued for three months, whereas the other manifested subjective improvement. The anemia and proteinuria disappeared, the E. S. R. dropped from 140 mm to 2 mm, and the serum proteins, total and differential, returned to normal. Myeloma cells could no longer be found in the sternal marrow. Radiography showed neither improvement in the bones, nor any progress. At the time of publication the patient had been under observation for 8 months from the beginning of the treatment, and after 16 months the improvement was maintained (Stevenson, 1948¹).

In the following a final report is given on the case in question with an observation period of over four years. The clinic's other cases of multiple myeloma treated with urethane will be published in a forthcoming paper.

In view of this favourable experience with urethane therapy, Rundles and collaborators made an extensive and prolonged study of the effect of this chemical in multiple myeloma.

Loge and Rundles, 1949, had four urethane-treated cases under observation for 7–13 months, and a selective beneficial effect exceeding that obtainable by other therapeutic agents was noted. Fever and skeletal pain subsided within a few weeks. Abnormal plasma cells decreased in number in the bone marrow and underwent morphologic changes indicative of retarded and arrested growth. The blood values in anemia had become normal, also serum protein abnormalities and Bence Jones proteinuria became less pronounced or disappeared (Dillon, Dillon and Rundles, 1949). Moreover, the same authors thoroughly studied the effect of urethane therapy on plasma cell growth, ab-

¹ Dr. Stevenson kindly asked for a report on the case, which was published in a Clinico-pathological review on multiple myelomatosis.

Figura 4. Uretano en Mieloma Múltiple. Doctor Nils Alwall. 1952.

URETHANE TREATMENT IN MULTIPLE MYELOMA

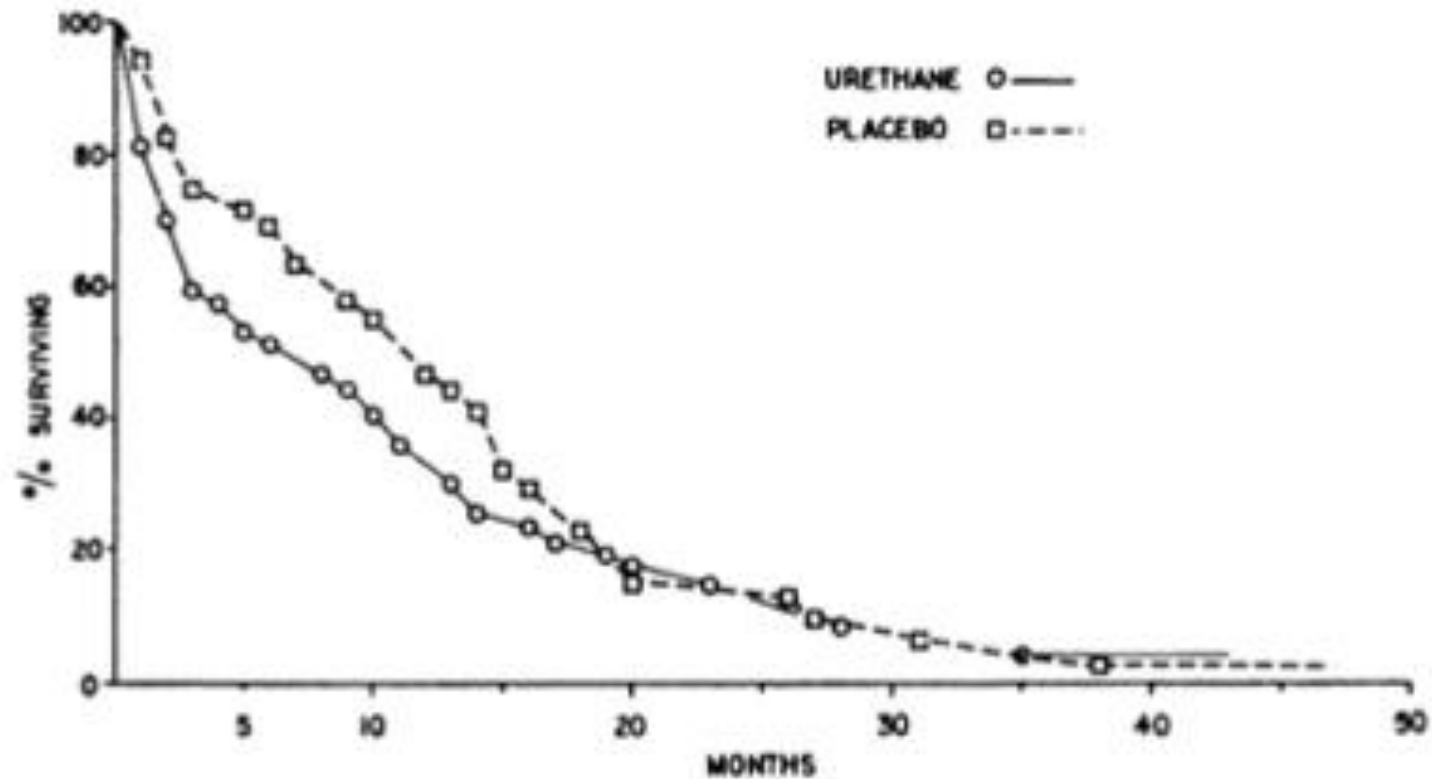


Figura 5. Supervivencia desde el inicio del tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple de acuerdo a la categoría de tratamiento. Doctor Holland. Blood marzo de 1966.

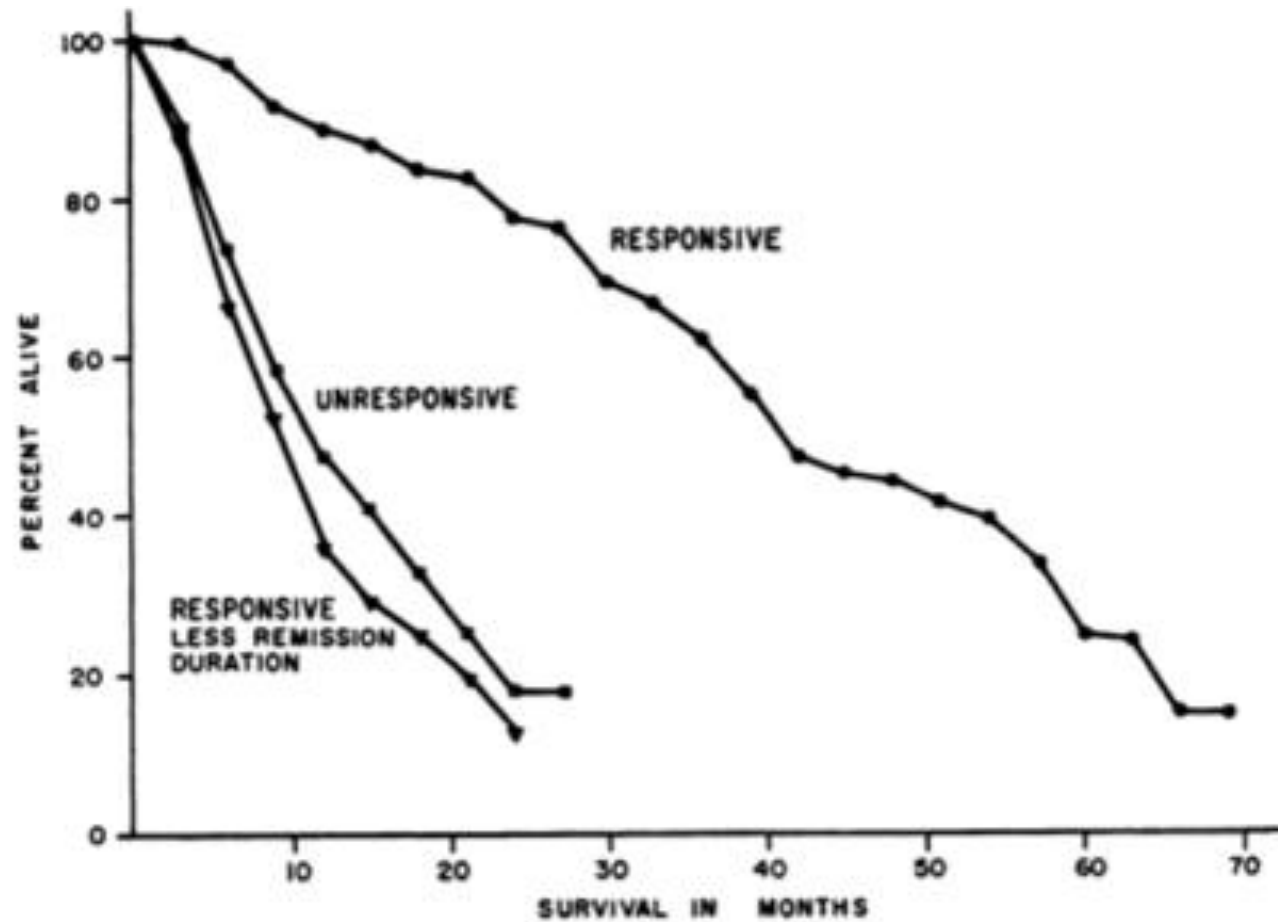


Figura 6. Supervivencia de acuerdo a la respuesta al Melfalán en pacientes de reciente diagnóstico. Doctor Alexanian. Blood 1968.



Figura 7. Doctores Charles H. Slocumb, Howard F. Polley, Edward C. Kendall and Philip S. Hench en el laboratorio donde se descubrió la prednisona. Los doctores Kendall y Hench compartieron el premio nobel de Medicina en 1950, por el aislamiento y primer uso de la cortisona.



Figura 8. Bart Barlogie.

Inmunomoduladores

- 32% de los pacientes respondieron a la Talidomida haciéndola el nuevo medicamento agente único con actividad para el MM
- Lenalidomida, Paul Richardson y sus colegas, el medicamento fue prometedor, 91% de los pacientes tuvieron respuesta objetiva a la combinación de lenalidomida y dexametasona.
- Aprobada por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento del mieloma múltiple que hayan fallado a una primera línea de tratamiento.

Inhibidores de proteosoma

- Dr. Orlowski en la universidad de Carolina del Norte.
- Aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma múltiple refractario y recaído respondieron al Bortezomib.
- Aprobación del medicamento por la FDA en mayo de 2003.
- Carfilzomib

Anticuerpos monoclonales

- Daratumumab y Elotuzumab
- Efectivos y seguros en MMRR y en primera línea
- Aprobación FDA en primera línea para pacientes no elegibles a trasplante combinado con quimioterapia

Otras terapias

- Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de BCL2 están siendo investigados actualmente.
- BiTES y CART cells BCMA en investigación
- Las terapias adicionales incluyen además la radioterapia, los antibióticos, los bisfosfonatos, el Denosumab y la cirugía con indicaciones y adelantos que se han dilucidado en la última década.

Mejoría en la supervivencia

- Tratamiento con tripletas en la inducción de la remisión
- Tratamiento de mantenimiento post trasplante o el tratamiento continuo sin trasplante en los pacientes no elegibles.
- Supervivencia hasta de 10 años para pacientes de bajo riesgo
- Pacientes de alto riesgo siguen con un pronóstico desfavorable a pesar de este enfoque.
- Pacientes clasificados como ultra alto riesgo y/o MM doble hit.

Pacientes elegibles a trasplante	Inducción	Colecta de progenitores	Auto TPH1	Auto TPH2	Mantenimiento	Rescate
			Auto TPH		Observación	
			Mantenimiento	Auto TPH	Mantenimiento	
			Observación		Observación	
Pacientes no elegibles a trasplante	Inducción	Mantenimiento				Rescate
		Observación				

Gráfico 1. Línea de tratamiento en Mieloma Múltiple.

Bortezomib/Ciclofosfamida/ Dexametasona VCD/CyBorD	Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral días 1,8,15,22; Bortezomib 1,3 mg/m ² (IV o SC) días 1,8,15,22; Dexametasona 40 mg IV u oral días 1,8,15,22 cada 4 semanas
Bortezomib/Talidomida/ Dexametasona VTD	Bortezomib 1,3 mg SC días 1,8,15,22; Talidomida 100 por los primeros 14 días luego 200 mg oral días 1 al 21, dexametasona 20 mg el día de bortezomib y el día después (o 40 mg 1,8,15,22) repetido cada 4 semanas por 4 ciclos como pretrasplante.
Bortezomib/Doxorrubicina/ Dexametasona PAD	Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1,4,8,11; Doxorrubicina 9 mg/m ² IV días 1 al 4, Dexametasona 20 mg día 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 (240 mg por ciclo, repetido cada 28 días).
Bortezomib/Lenalidomida/ Dexametasona VRd	Bortezomib 1,3 mg SC o IV día 1,8,15; Lenalidomida 25 mg oral 1 al 14; dexametasona 20 mg el día de bortezomib y el día posterior (o 40 mg días 1,8,15,22) repetido cada 3 semanas.

Tabla 1. Esquemas de inducción de remisión en MM elegibles a trasplante en primera línea.

Después de la terapia de inducción se debe escoger una de tres estrategias.

1. Trasplante temprano, doble o en tándem inmediatamente después de la colecta. La estrategia de trasplante en tándem usualmente se realiza con una diferencia de pocos meses 4 a 6.
2. Trasplante diferido. Se continua con la terapia de inducción reservando el trasplante para la recaída.
3. Trasplante alogénico.

Bortezomib/Melfalán/ Prednisona VISTA	Bortezomib 1,3 mg/m ² SC días 1,8,15,22; Melfalán 9 mg /m ² oral días 1 al 4; Prednisona 60 mg/m ² oral día 1 al 4 repetido cada 35 días.
Melfalán/Prednisona/Talidomida	Melfalan 0.25 mg/Kg oral días 1 al 4 (uso de 0.20 mg/Kg día oral en pacientes sobre los 75 años);Prednisona 2 mg/Kg oral días 1 al 4, Talidomida 100-200 mg oral días 1 añ 28 (solo 100 mg si el paciente es mayor de 75 años); repetir cada 6 semanas.
Lenalidomida/ Dexametasona Vd	Lenalidomida 25 mg oral 1 al 21; dexametasona 40 mg días 1,8,15,22) repetido cada 3 semanas, repetido cada 28 días.

Tabla 2. Esquemas de inducción de remisión en MM no elegibles a trasplante en primera línea.

Elegibilidad al trasplante

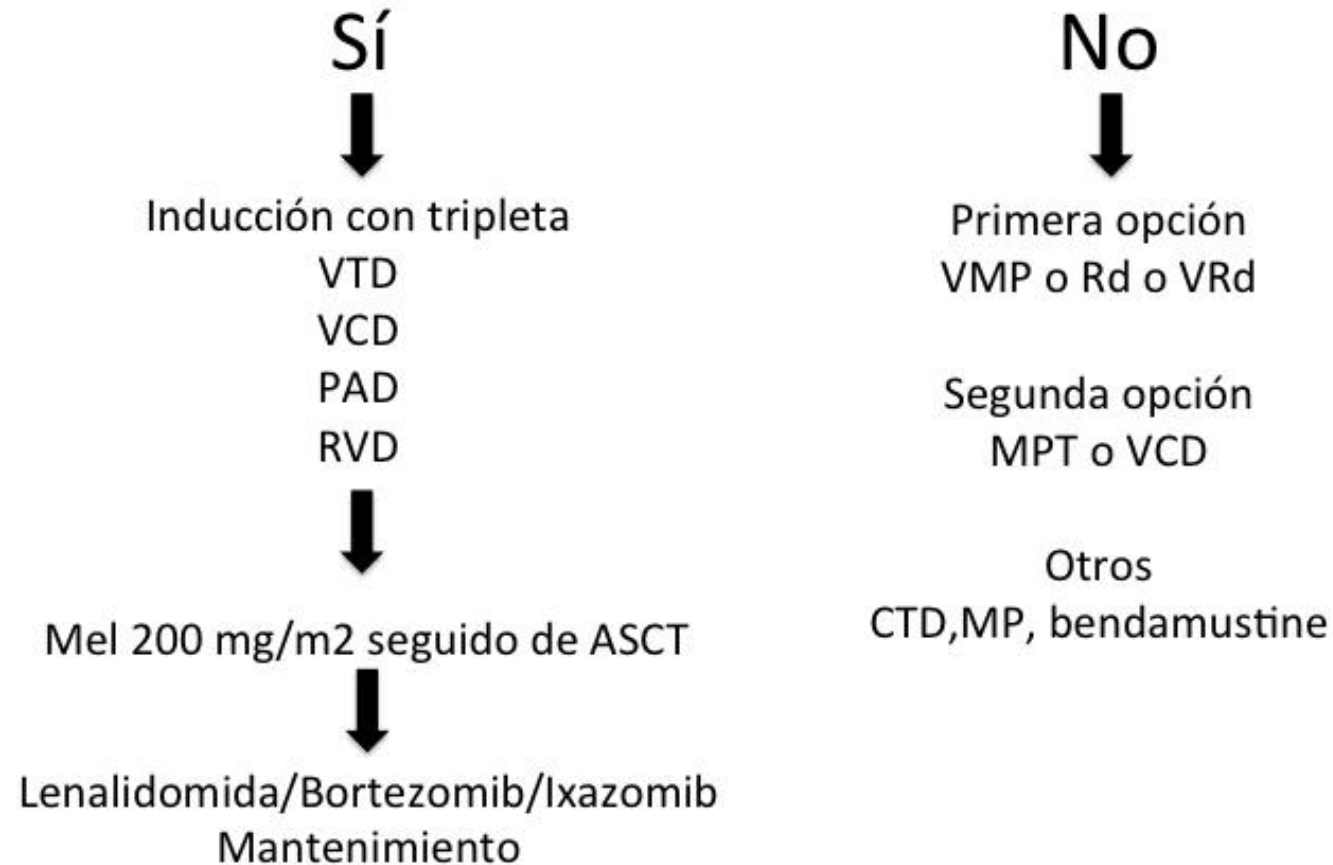


Gráfico 2. Esquema de tratamiento de primera línea

Criterio de respuesta	
Criterios de Enfermedad mínima residual (requiere que se haya alcanzado respuesta completa)	
EMR negativa sostenida	La negatividad de EMR en la médula (NGF o NGS, o ambas) y mediante imágenes como se define a continuación, se confirma con un mínimo de 1 año de diferencia. Las evaluaciones subsiguientes se pueden usar para especificar más la duración de la negatividad (por ejemplo, EMR negativo a los 5 años).
EMR negativa por citometría	Ausencia de células plasmáticas clonales fenotípicamente aberrantes por NGF en aspirados de médula ósea utilizando el procedimiento de operación estándar EuroFlow para la detección de EMR en mieloma múltiple (o método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 en 10^5 células nucleadas o más.
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales por secuenciación de nueva generación (NGF) en el aspirado de médula ósea en el que la presencia de un clon se define como menos de dos lecturas de secuenciación idénticas obtenidas después de la secuenciación del ADN de los aspirados de médula ósea utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 En 10^5 células nucleadas o superior.
EMR negativa con imágenes	Negatividad de EMR según lo definido por NGF o NGS más la desaparición de cada área de aumento de la captación del marcador encontrada en la línea de base o una PET / TC precedente o disminución a menos del SUV mediastinal o disminución a menos que la del tejido normal circundante.

Tabla 3. Criterios de enfermedad mínima residual

Categorías de la recaída

1. MM refractario primario: Definido como una enfermedad que no responde en paciente que nunca alcanzó respuesta mínima o mejor con cualquier terapia. Debe especificarse no respondedor no progresivo y progresivo.
2. MM recaído y refractario: Definido como la enfermedad que no responde en terapia de rescate o progresa dentro de los 60 días de la última terapia en pacientes que alcanzaron la respuesta mínima o mejor antes de progresar
3. MM recaído: Definido como un paciente previamente tratado que requiere una nueva terapia, pero no llena criterios de los dos anteriores.

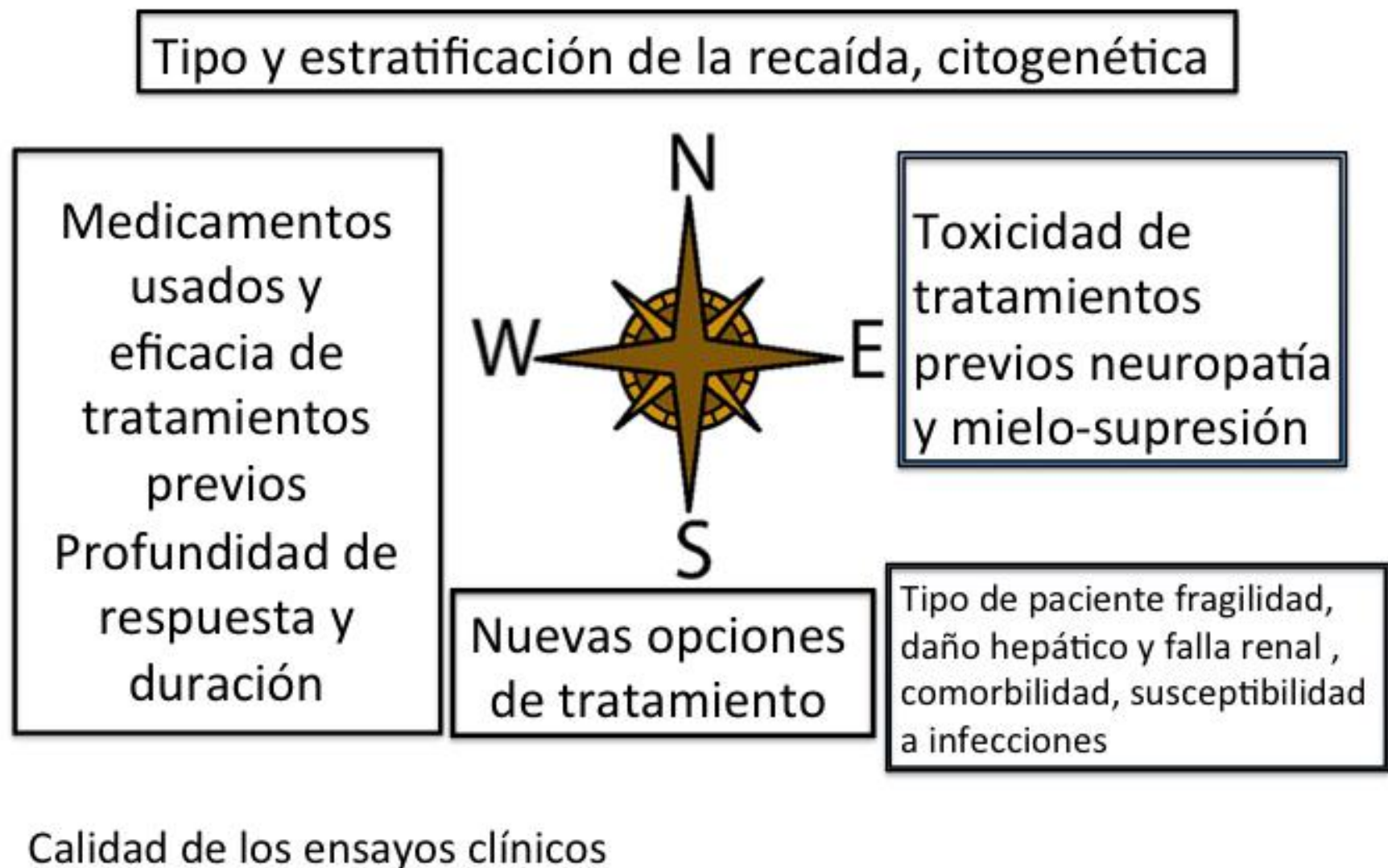


Gráfico 3. Variables que determinan la terapia de rescate.

Medicamento	Vía	Indicación EEUU	Indicación USA	Toxicidad
Bortezomib	IV, SC	Monoterapia	MM	Neurotoxicidad
		Con Dexa		
		Con Poma		
Carfilzomib	IV	Con Dexa	Monoterapia	Cardiotoxicidad
		Con Lena+Dexa	Con Dexa (1-3)	
			Con Lena+Dexa (1-3)	
Ixazomib	Oral	Con Lena+Dexa	Con Lena+Dexa	Mielosupresión

Tabla 5. Inhibidores del proteosoma utilizados en terapia de rescate en MM.

Bortezomib/Dexametasona combinaciones	y	Bortezomib 1,3 mg/m ² SC o IV días 1,4,8 y 11; dexametasona 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12. Bortezomib 1,3 mg/m ² SC o IV días 1, 8 y 15, lenalidomida 25 mg 1 al 14, adultos frágiles dosis de 15 mg, dexametasona 40 mg días 1, 8 y 15 en pacientes frágiles 20 mg.
Carfilzomib/Dexametasona		Carfilzomib 20 mg/m ² días 1 y 2 del ciclo 1 seguido de 56 mg días de ahí en adelante. 56 mg /m ² en infusión de 30 minutos en días 1,2,8,9,15,16; dexametasona 20 mg en días 1,2,8,9,15,16, 22, 23 de un ciclo de 28 días.
Carfilzomib/Lenalidomida Dexametasona		Carfilzomib 20 mg/m ² los día 1 y 2 del ciclo 1 y 27 mg/m ² de ahí en adelante. Se administra los días 1,2,8,9,15,16, ciclos 1 al 12 y los días 1, 2,15 y 16 de los ciclos 13 sal 18 despues de lo cual se descontinua; lenalidomida 25 mg días 1 al 21, dexametasona 1, 8, 15 y 22
Ixazomib/Lenalidomida/ Dexametasona TOURMALINE MM1		Ixazomib 4 mg oral días 1, 8 y 15, Lenalidomida 25 mg oral días 1 al 21, adultos frágiles 15 mg, 40 mg oral o IV en nuestro medio días 1, 8, 15 y 22

Tabla 6. Esquemas de rescate que incluyen Inhibidores del proteosoma

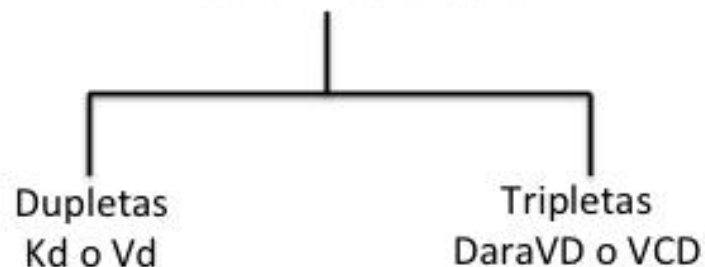
Lenalidomida/Dexametasona	Lenalidomida 25 mg oral días 1 al 21; dexametasona 40 mg oral 40 mg días 1, 8, 15, 22 en un ciclo de 28 días. Considerar ajuste en mayores de 75 años frágiles a 15 mg de lenalidomida y 20 mg de dexametasona.
Pomalidomida/Dexametasona	Pomalidomida 4 mg día 1 al 21; dexametasona 40 mg 1,8,15 y 22.
Pomalidomida/ciclofosfamida/ Dexametasona	Pomalidomida 4 mg día 1 al 21; ciclofosfamida 400 mg oral días 1,8 y 15; dexametasona 40 mg 1,8,15 y 22.

Tabla 7. Esquemas de rescate recomendados que incluyen Inmunomoduladores.

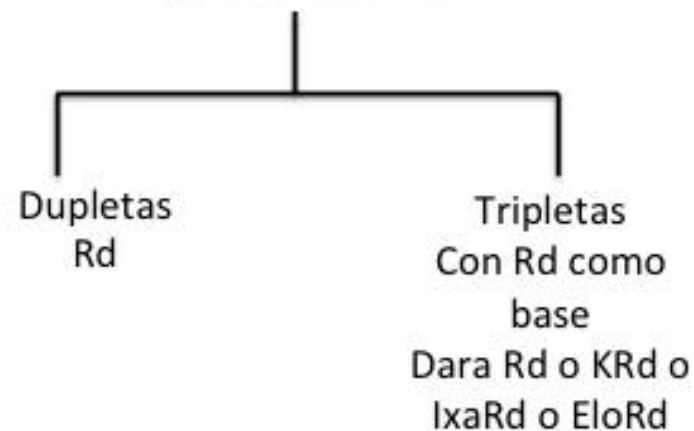
Daratumumab/Dexametasona	16 mg/kg basado en el peso actual, se administra de forma semanal por 8 semanas por las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la 9 a la 24 y luego cada mes hasta la progresión. Dexametasona ciclo 1 y 2 20 mg días 1,2,8,9,15,16,22 y 23. Ciclo 3 a 6 días 1,2,15,16. Ciclo 7 y siguientes días 1 y 2.
Daratumumab/Lenalidomida Dexametasona	16 mg/kg basado en el peso actual, se administra de forma semanal por 8 semanas por las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la 9 a la 24 y luego cada mes hasta la progresión. Lenalidomida 25 mg días 1 al 21. Dexametasona ciclo 1 y 2 20 mg días 1,2,8,9,15,16,22 y 23. Ciclo 3 a 6 días 1,2,15,16. Ciclo 7 y siguientes días 1 y 2.
Daratumumab/Bortezomib Dexametasona	16 mg/kg basado en el peso actual, se administra de forma semanal por 8 semanas por las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la 9 a la 24 y luego cada mes hasta la progresión. Bortezomib 1,3 mg/m ² días 1,4,8,11 los primeros 8 ciclos. Dexametasona ciclo 1 y 2 20 mg días 1,2,8,9,15,16,22 y 23. Ciclo 3 a 6 días 1,2,15,16. Ciclo 7 y siguientes días 1 y 2.
Daratumumab/Pomalidomida Dexametasona	16 mg/kg basado en el peso actual, se administra de forma semanal por 8 semanas por las semanas 1 a la 8, cada 2 semanas de la 9 a la 24 y luego cada mes hasta la progresión. Pomalidomida 4 mg días 1 al 21. Dexametasona ciclo 1 y 2 20 mg días 1,2,8,9,15,16,22 y 23. Ciclo 3 a 6 días 1,2,15,16. Ciclo 7 y siguientes días 1 y 2.

Tabla 8. Esquemas de rescate que incluyen anticuerpo monoclonal Daratumumab

Primera recaída después de
inducción basada en
Inmunomodulador



Primera recaída después de
inducción basada en inhibidor del
proteosoma



Segunda recaída o
subsecuentes



Gráfico 4. Esquema de tratamiento propuesto a la recaída