**Módulo 3**

**Tratamiento del Mieloma Múltiple**

**Historia de los hitos de tratamiento**

*Terapia basada en alquilantes y corticoides*

La terapia del MM ha mejorado marcadamente desde los días de Sarah Newbury quien se trató con píldoras de ruibarbo, cascara de naranja, flebotomías, sanguijuelas, hierro, quinina y otras intervenciones que Tomas Mc Bean tuvo que utilizar.

Nils Alwall que fue pionero de la hemodiálisis, reportó en 1947 que un paciente con MM que fue tratado con uretano tuvo un reducción de la concentración de globulinas de 5.9 a 2.2 g/dL con un incremento en el nivel de hemoglobina, desaparición de la proteinuria y una reducción de la cantidad de células plasmáticas de la médula de 33% a 0%, de tal suerte que esta intervención de convirtió en el estándar de tratamiento del mieloma por más de 15 años hasta que un ensayo clínico mostró que no fue efectivo.

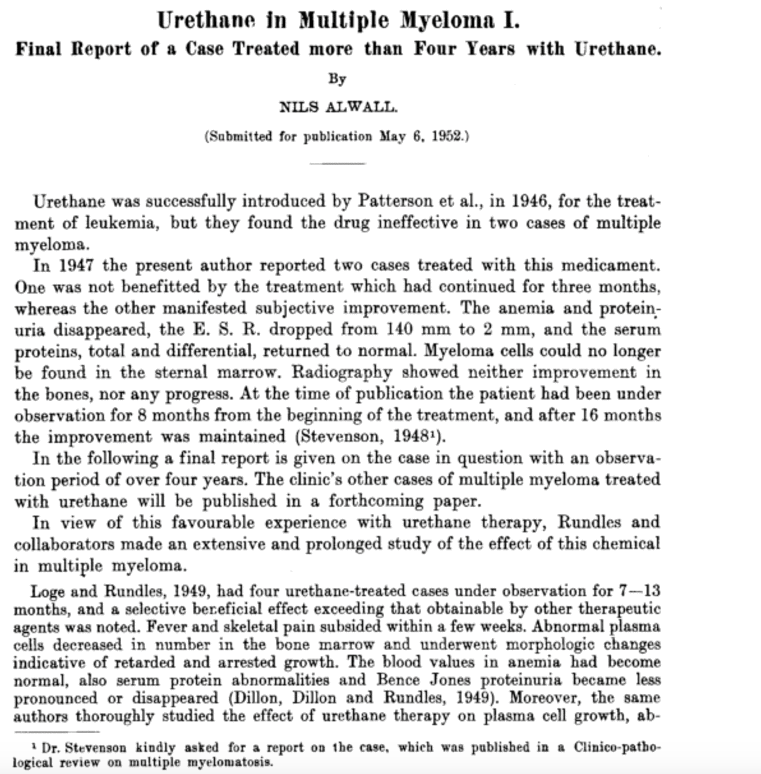


Figura 1. Uretano en Mieloma Múltiple. Doctor Nils Alwall. 1952.

Esto se demostró en 1966 cuando el pionero de la quimioterapia James F. Holland y sus colegas aleatorizaron 83 pacientes con MM tratado y no tratado, a recibir uretano o placebo consistente en jarabe de cherry y cola; no hubo diferencias en supervivencia entre los dos grupos.

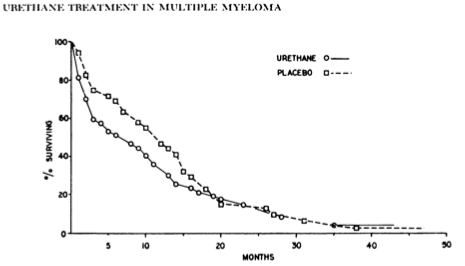


Figura 2. Supervivencia desde el inicio del tratamiento en pacientes con Mieloma Múltiple de acuerdo a la categoría de tratamiento. Doctor Holland. Blood marzo de 1966.

En 1958 Nikolai Nikolaevich y sus colegas en Moscú reportaron tres de seis pacientes con MM que tuvieron beneficio del uso de la sacrolisina (L fenilalanina mostaza, melfalán). Cuatro años después, Daniel Bergsagel, del MD Anderson y sus colegas confirmaron este hallazgo reportando una significativa mejoría en 8 de 24 pacientes en MM quienes fueron tratados con melfalán, otros 6 pacientes tuvieron una respuesta un poco más modesta. Dos reportes posteriores también de MD Anderson del grupo del doctor Bergsagel; uno con melfalán en pacientes de reciente diagnóstico o previamente tratados produjo respuestas de 78% en 64 pacientes con MM y otro en 82 pacientes en donde se documentó diferencias marcadas en la supervivencia con respecto a la respuesta siendo mayor a 2 años en los pacientes respondedores.

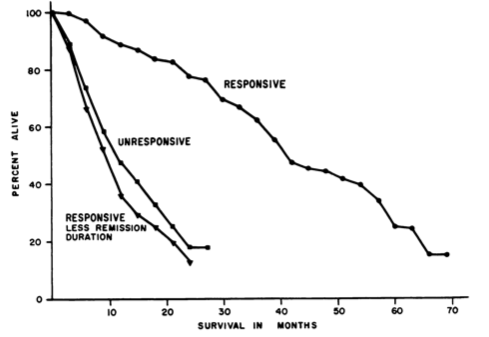


Figura 3. Supervivencia de acuerdo a la respuesta al Melfalán en pacientes de reciente diagnóstico. Doctor Alexanian. Blood 1968.

En las décadas de 1950 y de 1960 se sintetizaron la mayoría de los glucocorticoides y se estudiaron su metabolismo y su vida media incluida la prednisona. Todo esto precedido por el descubrimiento de la cortisona por el Mayo Team conformado por los doctores Philip Hench, Edward Kendall quienes recibieron el premio Nobel de fisiología y medicina en 1950 dados los beneficios en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.



Figura 4. 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.

La prednisona se encontró efectiva en el tratamiento del mieloma múltiple casi al mismo tiempo que el debut del melfalán. En un estudio placebo controlado doble ciego publicado en 1962, la prednisona como agente único produjo significativa disminución de las globulinas séricas e incremento en el hematocrito cuando se comparó con el placebo. En otro estudio la prednisona como agente único a 200 mg cada tercer día produjo beneficios en 8 de 10 pacientes con mieloma múltiple de riesgo adverso. En un análisis de dos protocolos del CALGB, la prednisona como agente único produjo un 44% de respuesta objetiva. El régimen clásico de melfalán con prednisona fue establecido en un ensayo clínico de 183 pacientes con mieloma múltiple publicado en 1969.

Este estudio, llevado por Raymond Alexanian y sus colegas encontró que la supervivencia fue 6 meses más larga con MP comparado solo con melfalán. Luego la dexametasona demostró que tenía algunos beneficios adicionales sobre la prednisona.

Harley reportó inicialmente la combinación de agentes alquilantes, melfalán, ciclofosfamida, y carmustine (BCNU) en 1972. El protocolo M2 que es una combinación de carmustine, ciclofosfamida, melfalan, vincristina y prednisona produjo excelentes respuestas subjetivas en 60% de 36 pacientes con MM. Luego hubo un ensayo clínico que comparó este régimen con el clásico de MP en 252 pacientes y no se encontraron diferencias en términos de supervivencia. Otros ensayos demostraron resultados negativos en términos de supervivencia incluso cuando las respuestas objetivas mejoraron. El grupo llamado The Myeloma trialists collaborative group describió un metanálisis de datos individuales de 4930 personas de 20 ensayos clínicos comparando MP con varias combinaciones terapéuticas. Aunque las tasas de respuesta fueron mejores con las combinaciones 60% vs 53% no hubo diferencia en la duración de la respuesta o en la supervivencia global. El MP permaneció como la terapia estándar por años.

*Trasplante*

E. Donall Thomas y sus colegas en Cooperstown Nueva York trataron 6 pacientes (uno con MM) con irradiación corporal total o quimioterapia seguido de infusión endovenosa de células de médula ósea en 1957 pero obstáculos técnicos no permitieron resultados satisfactorios sin embargo en 1990 recibió el premio Nobel después de varios años de trabajo.

El primer trasplante singénico se realizó en 1982. Dos médicos hermanos fueron los pacientes. En 1986 Alexander Fefer y colegas en Seattle describieron 5 pacientes con MM que recibieron trasplante singénico, luego en el año siguiente Gosta Gharton y colegas en Suecia reportaron 10 de 14 pacientes con mieloma múltiple que recibieron trasplante alogénico de hermanos HLA compatibles con supervivencia de 12 meses en mediana. El primer trasplante autólogo en un paciente con leucemia de células plasmáticas se reportó en 1983 por Timothy Mc Elwain y Ray Powles en Inglaterra. El paciente recibió melfalán 140mg/m2 seguido de transfusiones plaquetarias y antibióticos, recae 16 meses después y se dio nuevamente 140 mg/m2 de melfalán seguido de células autólogas obteniendo remisión medular. Dos de cuatro pacientes con MM no tratado de igual manera tuvieron respuesta completa, mientras que uno previamente tratado tuvo respuesta completa. Once pacientes 27% de 41 pacientes con MM no tratado previamente obtuvieron remisión completa después de la administración endovenosa de melfalán 140 mg/m2. La mayoría recayeron con una mediana de 19 meses.

En 1987 Bart Barlogie y sus colegas del MD Anderson en Houston reportaron el uso de 140 mg/m2 de melfalán e irradiación corporal total (850 cGy) seguido de trasplante autólogo o alogénico en 6 pacientes con MM refractarios a la quimioterapia. Él mismo subsecuentemente desarrolló programas de tratamiento intensivo usando células autólogas llamado Total Therapy que estableció finalmente las dosis altas de quimioterapia y el rescate celular autólogo como terapia estándar del mieloma múltiple.



Figura 5. Bart Barlogie.

*Antia-angiogénicos*

El desarrollo de agentes novedosos inicia por la utilización de Talidomida introducida en Alemania como agente sedante y como tratamiento de las náuseas y vómito inducidos por el embarazo que luego se conocería su efecto teratogénico en noviembre de 1961. Se conoció que si se exponían los pacientes a este medicamento en el primer trimestre del embarazo producía malformaciones fetales, por tal razón fue removida de la mayoría de países al final de 1991, sin embargo, cerca de 10.000 recién nacidos fueron afectados. A pesar de esto se siguió usando en otras entidades.

En 1980 se encontró que era efectiva en la enfermedad de Behcet, injerto contra huésped y en las ulceras y desgaste asociado al VIH. La FDA la aprobó para el tratamiento del eritema nodoso leproso en 1998 bajo el STEPS que significa “The system for thalidomide education and prescribing safety”.

Las propiedades anti-angiogénicas de la talidomida en la córnea de conejo da pie al estudio de este medicamento en la angiogénesis del mieloma por Barlogie y colegas en la universidad de Arkansas con el nombre de “terapia antiangiogénica”.

Después de una conversación telefónica con Folkman, Barlogie y colegas diseñaron un ensayo que incluyó 84 pacientes para quienes el esquema con MP había fallado. En este estudio piloto 32% de los pacientes respondieron a la talidomida haciéndola el nuevo medicamento agente único con actividad para el MM en más de tres décadas.

Varios análogos de la talidomida fueron sintetizados para minimizar algunos eventos adversos incluyendo la teratogenicidad. La lenalidomida fue evaluada en ensayos fase I en pacientes con MM refractario o recaído en el Dana Farber de Boston estudio conducido por Paul Richardson y sus colegas, el medicamento fue prometedor. Un ensayo desarrollado por el mismo en 102 pacientes que fue fase II con una respuesta global del 17%. En un estudio fase II de la clínica Mayo, 91% de los pacientes tuvieron respuesta objetiva a la combinación de lenalidomida y dexametasona. 2 estudios fase III han mostrado un mejor tiempo a la progresión con lenalidomida y dexametasona comparado con placebo y dexametasona en pacientes con MM refractario recaído. La combinación de lenalidomida y dexametasona fue aprobada por la FDA en junio de 2006 para el tratamiento del mieloma múltiple que hayan fallado a una primera línea de tratamiento. La lenalidomida es parcialmente eliminada por la orina por lo que requiere ajustes. Tres medicamentos usados en la pasada década (Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida) constituyen los primeros tres agentes novedosos en el manejo del MM tanto en primera línea como en enfermedad refractaria y/o recaída que han resultado en mayores beneficios que lo usado en décadas pasadas.

Un estudio llevado a cabo por el SWOG comparó lenalidomida con dexametasona con placebo y dexametasona en pacientes con mieloma de reciente diagnóstico. Los resultados fueron mejor supervivencia libre de progresión a un año, mejor tasa de respuesta, sugiriendo además que es seguro y efectivo como terapia inicial del MM de reciente diagnóstico. En el 2015 la FDA le dio esta nueva indicación a la lenalidomida. Actualmente existe controversia sobre el tratamiento con Inmunomoduladores en el tratamiento del MM asintomático dado que parece retrasar la progresión a enfermedad sintomática. Esto debe verse con precaución dado que parece que el beneficio está dado para los pacientes de alto riesgo.

La Pomalidomida es un nuevo análogo de la talidomida. Estudios han demostrado efectividad en MMRR (Mieloma Múltiple Refractario) como agente único o en combinación con bajas dosis de dexametasona incluso en pacientes refractarios a Bortezomib e IMIDs en ensayos fase III con la ventaja de que no tiene eliminación renal.

Vale la pena decir que los pacientes tratados con Inmunomoduladores tienen un gran riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos, por tal razón, varios investigadores han recomendado la anticoagulación para mitigar estos efectos. Un estudio llevado a cabo en Italia por Palumbo determinó que la aspirina y las dosis bajas de warfarina tenían efecto similar en reducir los eventos tromboembólicos venosos, eventos cardiovasculares agudos, muerte súbita en pacientes recibiendo regímenes con talidomida comparados con heparinas de bajo peso molecular excepto en pacientes ancianos.

*Inhibidores del proteosoma*

La ordenada degradación de las proteínas celulares eucariotas esta medida por la vía del ubiquitina proteosoma. El proteosoma 26S consiste de un centro de un complejo catalizador 20S y un complejo regulador 19S. La inhibición de este sistema lleva a la apoptosis celular siendo las células malignas, transformadas y proliferantes las más susceptibles. Varios compuestos derivados del ácido borónico incluyendo el Bortezomib fueron diseñados para inhibir la vía del proteosoma de una manera específica. El primer estudio con Bortezomib en neoplasias hematológicas avanzadas lo desarrolló el Dr. Orlowski en la universidad de Carolina del Norte. En estudio fase I demostró alta actividad, lo que fue confirmado además en estudios preclínicos en Dana Farber de Boston. Aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma múltiple refractario y recaído respondieron al Bortezomib. Estos resultados llevaron a la aprobación del medicamento por la FDA en mayo de 2003. En un ensayo subsecuente, tiempo a la progresión fue superior con Bortezomib comparado con dexametasona sola en pacientes con MM refractario o recaído.

Varios estudios en la actualidad documentan el beneficio de Bortezomib combinado con quimioterapia en pacientes elegibles y no elegibles a trasplante con beneficios tanto en terapia de inducción como de mantenimiento inclusive superando algunas alteraciones citogenéticas de alto riesgo. En la actualidad se recomienda el uso de Bortezomib en la mayoría de escenarios clínicos en primera línea.

Es importante mencionar el carfilzomib, un inhibidor del proteosoma de segunda generación que se une selectivamente al sitio similar a la quimiotripsina del centro proteolítico y está actualmente evaluándose en diferentes dosis y diferentes regímenes tanto en recaída como en nuevo diagnóstico. Los principales efectos adversos que se han documentado son la posibilidad de desarrollar falla cardíaca pero menor probabilidad de desarrollar neuropatía.

Además del carfilzomib se ha desarrollado el Ixazomib que tiene aprobación también por las agencias regulatorias y que tiene la ventaja de ser una terapia oral con alta actividad en MMRR con riesgo citogenético adverso.

*Anticuerpos monoclonales*

En la última década se han desarrollado nuevos medicamentos como los anticuerpos monoclonales incluyendo Daratumumab y Elotuzumab que han demostrado ser medicamentos efectivos y seguros en el manejo del MM RR y ahora estan siendo investigados en terapia de primera línea. De hecho, Daratumumab tiene aprobación para uso en primera línea por la FDA para pacientes no elegibles a trasplante.

*Otras terapias*

Terapias como los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), inhibidores de BCL2 están siendo investigados actualmente. 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.

A pesar de todo lo anterior, en el MM las recaídas son inevitables en la mayoría de los pacientes haciendo que esta enfermedad permanezca sustancialmente incurable. El arsenal terapéutico como pudimos ver en este pequeño recuento histórico es amplio y continúa ampliándose, sin embargo, cada medicamento tiene un perfil de eventos adversos propios considerándose que la mayoría de estos benefician solo a una minoría de pacientes. La habilidad de nosotros los clínicos para identificar los subgrupos de pacientes que van a tener el mayor beneficio con el mejor perfil de toxicidad es un importante requerimiento para mejorar las tasas de respuesta, seguridad y supervivencia.

**Tratamiento de primera línea del Mieloma múltiple**

Muchos años han pasado desde el caso de Sarah Newbury, sin embargo, el tratamiento del MM ha cambiado dramáticamente durante los últimos años diez años gracias a la aparición de nuevos medicamentos que definitivamente han mejorado la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

En la mayoría de países en desarrollo estas nuevas tecnologías anti-MM no están disponibles o tienen aprobación para etapas tardías de la enfermedad en donde su efectividad se ve reducida, sin embargo, en Colombia contamos con la mayoría de medicamentos disponibles en la actualidad.

El MM sigue siendo una enfermedad incurable. Como se revisó ya en los aspectos históricos, la supervivencia ha mejorado a través del tiempo debido al uso de medicamentos cada vez más efectivos y seguros pero la tendencia en la mayoría de pacientes es a recaer.

Actualmente se considera que dos principios fundamentales han cambiado la historia del mieloma múltiple en los últimos años:

* 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.

Con esta aproximación la mediana de supervivencia global de estos pacientes ha llegado a ser hasta de 10 años para pacientes de bajo riesgo, pero los pacientes de alto riesgo siguen teniendo un pronóstico desfavorable a pesar de este enfoque. Nos referimos a los pacientes clasificados como ultra alto riesgo y/o MM doble hit.

Han sido 6 los medicamentos nuevos se han desarrollado en los últimos años en el tratamiento del MM recientemente diagnosticado, así como el escenario de refractariedad y/o recaída. Estos medicamentos sin la Pomalidomida, el Carfilzomib, Daratumumab, Panobinostat, Elotuzumab y el Ixazomib.

Debido a la efectividad del trasplante y la importante diferencia en cuanto a supervivencia de los pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia el primer paso fundamental es determinar la elegibilidad de determinado paciente para ser trasplantado.

Cuando se compara con la quimioterapia sola, el trasplante autólogo de MO parece prolongar la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. Es importante determinar la elegibilidad para limitar la exposición a medicamentos que puedan deteriorar la colecta de progenitores hematopoyéticos. Una minoría de pacientes podrían ser elegibles para trasplante alogénico sin embargo esta estrategia permanece investigacional y controversial, aunque puede ser una alternativa de curación.

La elegibilidad al trasplante varía entre países e inclusive entre instituciones. En Europa el trasplante únicamente es ofrecido a pacientes menores de 65 años en contraste con Estados Unidos donde la edad no es una limitación. En este país el trasplante no es ofrecido a pacientes mayores de 77 años, cirrosis hepática avanzada, ECOG de 3 o 4 y clase funcional de NYHA de III o IV. El deterioro de la función renal no es contraindicación absoluta para llevar a cabo un trasplante, esto debe individualizarse.

Cuando exista duda de que un paciente sea elegible para trasplante recomendamos realizar de forma detallada la valoración geriátrica integral o la utilización del índice de comorbilidad en MM (MMCI).

Terapia de inducción

Todos los pacientes con diagnóstico de MM deberían ingresar a un ensayo clínico y todos deberían tener la estratificación del riesgo citogenético dadas las características de la enfermedad sin embargo no todos los centros cuentan con esta posibilidad.

No hay un régimen de inducción que se prefiera sobre el otro y los expertos usan diferentes regímenes. La duración de la inducción depende del régimen usado y si el paciente procederá o no al trasplante.

En general se considera que una línea de tratamiento corresponde a la terapia de inducción, colecta de progenitores, trasplante sea uno o en tándem y mantenimiento para los pacientes elegibles y para los pacientes no elegibles inducción y mantenimiento.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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.

Una nueva línea de tratamiento inicia cuando se modifica el curso planeado para incluir otro agente (solo o en combinación) por progresión primaria, recaída o toxicidad inaceptable o cuando hay necesidad de un nuevo tratamiento luego de observación.

*Pacientes elegibles a trasplante*

Los pacientes elegibles a trasplante reciben una inducción con una triple terapia por tres a cuatro meses antes de la colecta de progenitores hematopoyéticos con el fin de reducir la cantidad de células tumorales en la MO y la sangre periférica, disminuir los síntomas y mitigar el daño orgánico. La colecta se realiza después de este momento sin importar si va a proceder con el trasplante inmediato o diferido. En los pacientes en los que se difiere el trasplante se deben completar 8 a 12 ciclos seguidos de una terapia de mantenimiento.

La triple terapia en los pacientes elegibles a trasplante consiste constantemente en un inhibidor del proteosoma, esencialmente Bortezomib combinado con un glucocorticoide y el tercer agente puede escogerse entre Talidomida, Lenalidomida, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Doxorrubicina liposomal.

Varios documentos dan cuenta de la efectividad de Bortezomib en la translocación (4;14) superándola, convirtiendo pacientes de alto riesgo en pacientes de riesgo intermedio o estándar. En la mayoría de pacientes usaremos este medicamento en la terapia de inducción lo cual es ventajoso en sitios donde no se cuenta con la posibilidad de realizar un adecuado estudio citogenético.

Los principales esquemas de inducción son los que se muestran a continuación. Nuestro esquema estándar es el régimen VTD.

|  |  |
| --- | --- |
| Bortezomib/Ciclofosfamida/  Dexametasona VCD/CyBorD | Ciclofosfamida 300 mg/m2 oral días 1,8,15,22; Bortezomib 1,3 mg/m2 (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 leugo 200 mg oral días 1 al 21, dexametasona 20 mg el día de bortezomib y el día despues (o 40 mg 1,8,15,22) repetido cada 4 semanas por 4 ciclos como pretrasplante. |
| Bortezomib/Doxorrubicina/  Dexametasona PAD | Bortezomib 1,3 mg/m2 dìas 1,4,8,11;Doxorrubicina 9 mg/m2 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.

La terapia más recomendada en la actualidad es el trasplante temprano. Ya hemos comentado que el trasplante ha sido un hito en la mejoría de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Algunos estudios han mostrado que la estrategia de diferir el trasplante no impacta en la supervivencia, por esto, esta modalidad de tratamiento también es aceptada. No obstante de lo anterior hay que tener en cuenta que en el momento de la recaída un paciente determinado puede no ser ya elegible a trasplante. Nosotros preferimos el trasplante inmediato en los pacientes que son elegibles.

El trasplante en tándem no es una estrategia estándar dado que los estudios no han mostrado beneficio en los pacientes de riesgo estándar, sin embargo, puede ser considerado en algunos escenarios clínicos como enfermedad de alto riesgo especialmente pacientes con delección del 17p dado que estos pacientes tienen desenlaces más adversos que los de riesgo estándar, pero hay que tener en cuenta que los estudios que soportan esta estrategia son de baja calidad.

El trasplante alogénico puede brindar una alternativa curativa, pero persiste como una estrategia en investigación, es decir, los pacientes candidatos deberían ser incluidos en un ensayo clínico dado que se ha demostrado una alta mortalidad temprana y altas tasas de morbilidad. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos deberían ser pacientes jóvenes, quimiosensibles con enfermedad de muy alto riesgo.

Virtualmente todos los pacientes llevados a trasplante autólogo recaerán. Por lo anterior se ha establecido que una de las estrategias para eliminar la enfermedad mínima residual es el mantenimiento post trasplante. Tres agentes han sido estudiados; Lenalidomida, Bortezomib e Ixazomib. Basados en la prolongación de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la mayoría de los estudios, se recomienda el mantenimiento como terapia estándar. Para pacientes de riesgo estándar se sugiere dos años de mantenimiento con lenalidomida 10 mg día con el riesgo de segundas malignidades. El Ixazomib parece tener menor beneficio que la lenalidomida en este escenario. Se reserva para pacientes que no tengan acceso a lenalidomida o no la toleren.

Para los pacientes de riesgo alto el Bortezomib se asocia con mejoría en supervivencia libre de progresión y supervivencia global por lo que se recomienda fuertemente en este escenario reservando Ixazomib para los pacientes que no toleran el Bortezomib. La duración de la terapia no está bien establecida, pero se sugiere por lo menos dos años.

*Pacientes no elegibles a trasplante*

Los pacientes no elegibles a trasplante reciben 8 a 12 ciclos de terapia inicial con una terapia triple seguido de mantenimiento hasta progresión o toxicidad. Los pacientes que son frágiles y no son buenos candidatos a triple terapia pueden tener tratamiento con un esquema libre de quimioterapia como lenalidomida combinado con dosis bajas de dexametasona. Se incluyen dentro de los esquemas utilizados el uso de tripletas como el protocolo VISTA usando Bortezomib y prednisona combinado con melfalán, el esquema VCD de pacientes no elegibles a trasplante combinando Bortezomib y dexametasona con ciclofosfamida y el esquema VRd con lenalidomida.

|  |  |
| --- | --- |
| Bortezomib/Melfalán/  Prednisona VISTA | Bortezomib 1,3 mg/m2 SC días 1,8,15,22; Melfalán 9 mg /m2 oral días 1 al 4; Prednisona 60 mg/m2 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.

La FDA de los estados unidos ha dado aprobación para el uso de Daratumumab en primera línea en los pacientes no elegibles a trasplante. Lo anterior derivado del estudio ALCYIONE que es un estudio fase 3 donde se asignaron 706 pacientes de nuevo diagnóstico no elegibles a trasplante a recibir Bortezomib, melfalán y prednisona como lo hace el estudio VISTA solo y en el otro brazo lo mismo combinado con Daratumumab resultando en este último grupo en mejores respuestas alcanzando 4 veces más frecuentemente la EMR, menor riesgo de progresión o muerte. Casi un tercio de los pacientes tuvieron reacciones infusionales y más infecciones grado 3 y 4. En Colombia no existe aún aprobación para este enfoque de tratamiento.

La terapia de mantenimiento se sugiere en la mayoría de pacientes, aunque esto es motivo de controversia. El tipo de mantenimiento depende del riesgo, las comorbilidades y el riesgo de segundas neoplasias.

En los pacientes de riesgo alto que han finalizado la terapia de inducción por 8 a 12 ciclos de terapia triple se sugiere mantenimiento con Bortezomib hasta la progresión.

En los pacientes de riesgo estándar después de que han finalizado la inducción de igual forma por 8 a 12 ciclos de triple terapia se sugiere el uso de lenalidomida hasta la progresión si tienen bajo riesgo de segundas neoplasias.

Para los pacientes frágiles que fueron a tratamiento con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (libre de quimioterapia) deben continuar con el mismo esquema hasta toxicidad o progresión.



Gráfico 2. Esquema de tratamiento de primera línea

**Evaluación de la respuesta**

Los pacientes deben ser evaluados antes de iniciar cada ciclo de tratamiento para evaluar la respuesta a la terapia y las complicaciones derivadas.

La profundidad de la respuesta tiene valor pronóstico en MM. Los pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual negativa tienen mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

La mayoría de pacientes van a recaer. Una nueva línea de terapia se indica cuando hay una recaída clínica o hay un aumento rápido en el componente monoclonal.

El grupo internacional de trabajo en MM uniformó los criterios de respuesta los cuales son los preferidos y aceptados para determinar la mejor respuesta y determinar si una recaída ha ocurrido.

|  |  |
| --- | --- |
| 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 clónales 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 10ª5 células nucleadas o más. |
| EMR negativa por secuenciación | Ausencia de células plasmáticas clónales 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 10ª5 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

|  |  |
| --- | --- |
| Criterios de respuesta del IMWG estándar | |
| Respuesta completa estricta | Respuesta completa más relación de cadenas livianas normal y ausencia de células plasmáticas clónales en la inmunohistoquímica de MO. (relación κ / λ ≤4: 1 o ≥1: 2 para pacientes κ y λ, respectivamente, después de contar ≥100 células plasmáticas). |
| Respuesta completa | Inmunofijación negativa en suero y orina y desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos y <5% de células plasmáticas en aspirado de médula ósea. |
| Respuesta parcial muy buena | Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o en una reducción de ≥90% en proteína M en suero más nivel de proteína M en orina <100 mg por 24 horas. |
| Respuesta parcial | ≥50% de reducción de la proteína M en suero más reducción en la proteína M urinaria de 24 horas en ≥90% o <200 mg por 24 horas. Si la proteína M en suero y orina no es medible, se requiere una disminución de ≥50% en la diferencia entre los niveles de cadenas livianas libres involucrada y no involucrada en lugar de los criterios de proteína M. Si el suero y la proteína M en orina no son medibles, y el análisis de luz sin suero tampoco es medible, se requiere una reducción de ≥50% en las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje de células plasmáticas basales sea ≥30%. Además de estos criterios, si están presentes al inicio del estudio, también se requiere una reducción de ≥50% en el tamaño de plasmocitomas de tejidos blandos. |
| Respuesta mínima | ≥25% pero ≤49% de reducción de la proteína M del suero y reducción de la proteína M de la orina durante 24 horas en un 50 a 89%. Además de los criterios mencionados anteriormente, si están presentes en la línea de base, también se requiere una reducción de ≥50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos. |
| Enfermedad estable | No se recomienda su uso como indicador de respuesta; La estabilidad de la enfermedad se describe mejor al proporcionar las estimaciones del tiempo de progresión. No cumple los criterios de respuesta completa, respuesta parcial muy buena, respuesta parcial, respuesta mínima o enfermedad progresiva. |
| Enfermedad progresiva | Uno o más de los siguientes criterios:  Aumento del 25% del valor de respuesta confirmado más bajo en uno o más de los siguientes criterios:  Proteína M en suero (el aumento absoluto debe ser ≥0.5 g / dL); Aumento de proteína M en suero ≥ 1 g / dL, si el componente M más bajo fue ≥5 g / dL; Proteína M en orina (el aumento absoluto debe ser ≥200 mg / 24 horas);  En pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina, la diferencia entre los niveles de cadenas livianas libres involucrada y no involucrada (el aumento absoluto debe ser> 10 mg / dL); En pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina y sin niveles de FLC implicados medibles, porcentaje de células plasmáticas de médula ósea independientemente del estado basal (el aumento absoluto debe ser ≥10%); Aparición de una (s) nueva (s) lesión (es), aumento de ≥50% del nadir de> 1 lesión, o aumento de ≥50% en el diámetro más largo de una lesión previa> 1 cm en eje corto; ≥50% de aumento en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por microL) si esta es la única medida de la enfermedad. |
| Recaída clínica | La recaída clínica requiere uno o más de los siguientes criterios:  Indicadores directos de aumento de la enfermedad y / o disfunción del órgano terminal (características de CRAB) relacionadas con el trastorno proliferativo de células plasmáticas clónales subyacentes. No se usa para calcular el tiempo hasta la progresión o la supervivencia libre de progresión, pero se enumera como algo que puede informarse opcionalmente o para su uso en la práctica clínica;  Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión); Aumento definitivo en el tamaño de los plasmacitomas existentes o lesiones óseas. Un aumento definido se define como un aumento del 50% (y ≥ 1 cm) medido en serie de la lesión medible; Hipercalcemia (> 11 mg / dL); Disminución de la hemoglobina de ≥2 g / dL no relacionada con la terapia u otras afecciones no relacionadas con el mieloma; Aumento de la creatinina sérica en 2 mg / dL o más desde el inicio de la terapia y atribuible al mieloma; Hiperviscosidad relacionada con la paraproteína sérica. |
| Recaída desde la respuesta completa | Uno o más de los siguientes criterios:  Reaparición de la proteína M en suero o orina mediante inmunofijación o electroforesis;  Desarrollo de ≥5% de células plasmáticas en la médula ósea;  Aparición de cualquier otro signo de progresión (es decir, nuevo plasmacitoma, lesión ósea lítica o hipercalcemia) |
| Recaída desde la EMR negativa (para ser usada solo si el desenlace es supervivencia libre de enfermedad) | Uno o más de los siguientes criterios:  Pérdida del estado negativo de EMR (evidencia de células plasmáticas clonales en NGF o NGS, o estudio de imagen positivo para la recurrencia de mieloma); Reaparición de la proteína M en suero o orina mediante inmunofijación o electroforesis; Desarrollo de ≥5% de células plasmáticas clonales en la médula ósea; Aparición de cualquier otro signo de progresión (es decir, nuevo plasmacitoma, lesión ósea lítica o hipercalcemia). |

Tabla 4. Criterios de respuesta estándar del grupo internacional de trabajo en mieloma IMWG.

Además de lo anterior se definen tres categorías para definir a los pacientes con refractariedad o recaída con respecto a alcanzar la respuesta mínima al tratamiento los cuales son:

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.

**Tratamiento de rescate del Mieloma Múltiple**

Como se dijo anteriormente; a pesar de los tratamientos disponibles en la actualidad que han mejorado la supervivencia de los pacientes con MM, la mayoría de ellos recaerán. La mediana de tiempo a la primera recaída es de 3 a 4 años. Como vimos en los aspectos históricos, quizás el primer tratamiento de rescate en MM fue el hierro y la quinina después de haberse usado la flebotomía como inducción y sanguijuelas como terapia de mantenimiento.

Hasta hace una década, solamente se tenía disponible la Lenalidomida y el Bortezomib como estrategias de rescate en el Mieloma múltiple.

El tratamiento de rescate permanece como un reto para los clínicos. En la actualidad existen varias clases de medicamentos disponibles para el tratamiento del MM refractario y/o recaído entre los cuales tenemos anticuerpos monoclonales como el Daratumumab o Elotuzumab, Inmunomoduladores como la Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomida, inhibidores de histona acetilasa como el Panobinostat y los inhibidores del proteosoma como el Carfilzomib, Bortezomib e Ixazomib. Existen además los regímenes infusionales y la posibilidad de un segundo trasplante en los pacientes que podrían ser candidatos a esta terapia.

Los medicamentos para administrar en la recaída del MM varían en cuanto a modo de administración, indicación y perfil de seguridad.

**Variables a tener en cuenta en el momento de rescate del mieloma múltiple.**

Son muchas las variables que se deben tener en cuenta en el momento de escoger la terapia de rescate en el MM que deben guiar el tratamiento.



Gráfico 3. Variables que determinan la terapia de rescate.

Como se describe en la tabla, estos factores tienen que ver con características del paciente, características biológicas de la enfermedad, toxicidad acumulada en los tratamientos anteriores, comorbilidades, estado funcional, contexto social del paciente (vivienda, cercanía al hospital), preferencia del paciente para uno de los medicamentos, características de la recaída y con esto definir también los objetivos del tratamiento.

Los grupos de consenso han definido como objetivos de tratamiento dos grandes grupos. 1. Pacientes en quienes se necesita profundizar al máximo la respuesta e intentar sostenerla la mayor cantidad de tiempo posible

2. Pacientes en quienes el objetivo es garantizar una adecuada calidad de vida.

A grandes rasgos podemos decir que los pacientes jóvenes son los que se beneficiaran de la primera estrategia y los pacientes ancianos no fit de la segunda. Hay que tener por supuesto en cuenta los tratamientos previos como Lenalidomida y Bortezomib que son ahora el pilar del tratamiento del MM, la biología de la enfermedad, la respuesta a un trasplante previo con la intención de ofrecer un segundo trasplante, la presencia de enfermedad extramedular tipo plasmocitomas, los antecedentes de hipertensión arterial, neuropatía y cardiopatía. Siempre se debe explicar de la manera más clara los objetivos del tratamiento al paciente y a su familia.

Una de las variables más importantes a la hora de escoger el tratamiento de rescate es el conocimiento del comportamiento de la enfermedad con respecto a la respuesta alcanzada con la primera línea. Como ya hemos descrito con anterioridad existen tres categorías de MM refractario y/o recaído.

No existe en Colombia una guía clínica sobre el manejo del MM refractario o recaído hasta el momento. El medicamento escogido para el rescate usualmente se basa en las guías clínicas internacionales y el juicio clínico. Son a grandes rasgos dos guías en las que nos basamos actualmente para escoger la terapia de rescate, hablamos de las guías ESMO y a las guías americanas con algunas diferencias.

**Indicaciones de terapia**

Como dijimos anteriormente, se indica una nueva línea de tratamiento si hay una recaída clínica, es decir, si hay nuevamente componente CRAB o hay un aumento rápido de la paraproteína. Si no hubo estratificación del riesgo al inicio de la enfermedad es el momento para hacerlo. Los pacientes que recaen antes de un año son considerados inmediatamente de alto riesgo sin importar la clasificación citogenética inicial, es decir si fueron de riesgo estándar. De igual forma pacientes con citogenética de alto riesgo cuya duración de la respuesta fue mayor a dos años son considerados de riesgo estándar si no hay alteraciones citogenéticas adicionales.

Nuevamente en este momento debe definirse si el paciente es elegible a un nuevo trasplante o al primero si no se realizó de forma temprana. Se considera globalmente que son candidatos a un nuevo trasplante de forma clínica si la duración de la respuesta en el primero fue mayor a dos años, aunque algunos grupos consideran que esto puede variar en función de si recibió o no mantenimiento. Con cada línea de tratamiento subsecuente utilizada la supervivencia libre de evento sigue disminuyendo.

**Medicamentos usados en el rescate del MM**

*Inhibidores del proteosoma*

Como hemos dicho con anterioridad, virtualmente todos los pacientes con MM de reciente diagnóstico reciben Bortezomib y/o lenalidomida en la inducción. En este sentido tenemos que definir si el paciente es primario refractario, recaído y refractario a este medicamento o recaído.

Bortezomib es una buena opción para el rescate (datos de estudio SUMMIT, APEX y DOXIL-MMY-3001) si este medicamento no se ha usado antes o hubo una buena respuesta inicial al tratamiento (no fue refractario primario ni refractario y recaído) sin embargo, el estudio ENDEAVOR da cuenta de casi duplicación en la supervivencia libre de progresión de Carfilzomib sobre Bortezomib cuando se combinan en terapia doble con dexametasona, además tiene beneficio en supervivencia global. Por lo anterior se recomienda Carfilzomib sobre Bortezomib en la terapia de rescate. La terapia combinada con Daratumumab se describirá más adelante. Hay que tener en cuenta que en este estudio no fueron incluidos los pacientes refractarios primarios a Bortezomib y que la terapia con Carfilzomib resultó en mayor incidencia de falla cardíaca, hipertensión y falla renal aguda pero menor incidencia de neuropatía.

Otra opción de tratamiento es la combinación de Carfilzomib con Lenalidomida y dexametasona. El estudio ASPIRE demostró mejoría en la tasa de respuesta global, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, mejoría de la calidad de vida. Este estudio incluyó pacientes tratados previamente con Bortezomib y lenalidomida pero que no hayan sido refractarios primarios. No hubo una descontinuación significativa de la terapia a pesar de las reacciones adversas entre las que se incluyeron infecciones del tracto respiratorio e hipertensión.

Ixazomib es otra alternativa terapéutica en MM recaído que además tiene la ventaja de ser oral. La mayor toxicidad de este medicamento es la diarrea, estreñimiento, náuseas, emesis, trombocitopenia, neuropatía periférica, edema y dolor dorsal. El estudio más importante quizás es el Tourmaline-MM1 donde 722 adultos con MMRR fueron aleatorizados a recibir Lenalidomida y dexametasona versus lo mismo combinado con Ixazomib. Los pacientes incluidos habían recibido una a tres terapias previas y nuevamente no debían ser refractarios a Bortezomib o Lenalidomida. Los ciclos fueron administrados cada 28 días, el Ixazomib 4 mg en los días 1, 8, 15 y 22. Ixazomib mostró mejoría en la tasa de respuesta global y respuesta completa, supervivencia libre de progresión y duración de la respuesta. Lo más llamativo de este estudio fue el beneficio que se encontró en los pacientes de riesgo alto y estándar lo cual no ha sido demostrado con los otros inhibidores del proteosoma. Los datos de supervivencia global aun no son claros. Deben realizarse ajustes por daño hepático o renal. Como con todos los inhibidores del proteosoma los pacientes deben recibir terapia antiviral, Aciclovir 400 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg una vez al día.

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 y combinaciones | Bortezomib 1,3 mg/m2 SC o IV días 1,4,8 y 11; dexametasona 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12.  Bortezomib 1,3 mg/m2 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/Lenanalidomida  Dexametasona | Carfizomib 20 mg/m2 días 1 y 2 del ciclo 1 seguido de 56 mg días de ahí en adelante. 56 mg /m2 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 20 mg/m2 los día 1 y 2 del ciclo 1 y 27 mg/m2 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

*Inmunomoduladores*

Son tres los Inmunomoduladores disponibles para el tratamiento de rescate del MM. Se ha demostrado mayor efectividad de Lenalidomida y Pomalidomida sobre talidomida por lo que se recomienda su uso sobre la primera.

La lenalidomida ha demostrado actividad sola o en combinación con dexametasona. Actualmente la combinación con dexametasona es el pilar del tratamiento de varios esquemas de rescate. El esquema más frecuentemente usado en el pasado cuando no se tenía opción de combinarlo con otros agentes disponibles en la actualidad era la combinación de Lenalidomida con altas dosis de Dexametasona con datos derivados de dos estudios fase 3 (MM-009 y MM-010). No obstante lo anterior, la combinación con dosis bajas de dexametasona demostró tener mejor supervivencia global y menor toxicidad. Hay que tener en cuenta que este estudio fue conducido en pacientes con MM de reciente diagnóstico, pero se recomienda que en el rescate se usen dosis bajas sobre las dosis altas de esteroides. La toxicidad más frecuente es la hematológica con neutropenia hasta en un 40%. Hay preocupación sobre la posibilidad de desarrollar segundas neoplasias que está alrededor de 3.62 eventos por 100 pacientes año. La lenalidomida se excreta vía renal por lo cual debe usarse con precaución en el escenario de falla renal dado el riesgo de Mielosupresión.

La Pomalidomida con dosis bajas de dexametasona ha mostrado efectividad en el escenario de MMRR. La tasa de respuesta es de aproximadamente 60%, 30% de los pacientes fueron refractarios a la lenalidomida en el estudio y 25% doble refractarios considerando refractariedad también al Bortezomib. La combinación con ciclofosfamida puede incrementar la tasa de respuesta. En un estudio pequeño fase 2, la combinación con ciclofosfamida resulto en mejor respuesta y tendencia a la mejoría en supervivencia libre de progresión. Los beneficios en este esquema de tratamiento se consideran marginales por lo que su uso debe verse con precaución dado el costo del medicamento. La trombo-profilaxis se ofreció a los pacientes, pero eventos severos ocurrieron en un 4%. Otra opción de tratamiento es la combinación con Daramumumab lo cual se mostrará más adelante.

|  |  |
| --- | --- |
| 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/ciclofosfamida/  Dexametasona | Pomalidomida 4 mg día 1 al 21; dexametasona 40 mg 1,8,15 y 22.  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.

*Anticuerpos monoclonales*

El Daratumumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD38 de los plasmocitos tumorales. Muchos autores recomiendan su uso en la primera recaída.

Se recomienda la combinación con lenalidomida y dexametasona en aquellos pacientes que no son refractarios a la lenalidomida en el momento de la primera recaída. Esto incluye pacientes quienes están sin terapia y los que recaen con pequeñas dosis de lenalidomida como agente único, esencialmente 10 mg o los pacientes que tienen Bortezomib en mantenimiento.

Se prefiere la combinación con Bortezomib para los pacientes que son refractarios a la lenalidomida en el momento de la primera recaída. Una alternativa es la combinación con Pomalidomida que se prefiere cuando hay doble refractariedad.

Los datos de Daratumumab como terapia de rescate provienen de los estudios POLLUX y CASTOR donde se ha demostrado mejores tasas de respuesta completa, respuesta parcial muy buena o mejor y respuesta completa o mejor. En el grupo de combinación con lenalidomida las respuestas se profundizan con el tiempo. Se ha demostrado mejor supervivencia libre de progresión, los datos de supervivencia global aún no están maduros. Las reacciones infusionales son frecuentes hasta en un 45% y se reportan en su gran mayoría durante la primera infusión.

Se ha usado también en monoterapia en pacientes multitratados, datos provenientes del estudio SIRIUS donde se trataron pacientes con una mediana de 5 líneas, la tasa de respuesta global fue de 29% con una mediana de tiempo a la respuesta de un mes. La supervivencia libre de progresión fue de tan solo 3.7 meses y la supervivencia global de 17.5 meses.

También una opción es la combinación con Pomalidomida donde la tasa de respuesta fue del 60% con una supervivencia libre de progresión de 8.8 meses y una supervivencia global de 17.5 meses. La supervivencia estimada a un año fue de 66%.

Siempre debe solicitarse inmunofenotipo extendido antes del tratamiento por la posibilidad de interferencia con las pruebas transfusionales. Se debe dar siempre profilaxis antiviral y continuar por tres meses después de la última dosis.

Se debe premedicar con paracetamol (650 a 1000 mg), difenhidramina (25 a 50 mg) y dexametasona (o corticosteroide equivalente) una a tres horas antes de cada infusión de daratumumab. Algunas instituciones también incluyen una dosis única de montelukast y un bloqueador del receptor H2 antes de la primera infusión. Para reducir el riesgo de reacciones de infusión retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes el día después de cada infusión de daratumumab. Para los pacientes con antecedentes de EPOC, se pueden agregar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides inhalados después de la infusión. Se debe suspender estos medicamentos inhalados adicionales si no se producen reacciones de infusión importantes durante las primeras cuatro infusiones.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal kappa IgG humano que se puede detectar en los análisis de electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación (IFE). Como tal, puede alterar la evaluación de la respuesta en pacientes con MM IgG.

|  |  |
| --- | --- |
| 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/m2 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

*Otros agentes y esquemas*

Otros agentes disponibles en la actualidad para el tratamiento del MM refractario y/o recaído son el Elotuzumab que es otro anticuerpo monoclonal, el Panobinostat que es un inhibidor de Histona deacetilasa HDAC no disponibles en la actualidad en Colombia. Existen también los esquemas VTD PACE y el DCEP que usan agentes quimioterapéuticos infusionales que pueden servir de puente a un trasplante autólogo de MO. Su papel en la actualidad es menor dadas las terapias novedosas. Las car T cells BCMA se encuentran actualmente en investigación con resultados prometedores.

**

Gráfico 4. Esquema de tratamiento propuesto a la recaída

*Terapia de soporte*

Enfermedad ósea y compresión medular

Se recomienda fuertemente el uso de pamidronato o zolendronato hasta por dos años. La dosis de este último que es el más usado es de 4 mg mensual con requerimiento de ajuste de dosis si hay insuficiencia renal. El denosumab puede usarse, se debe tener en cuenta su costo. Su utilidad mayor está dada para los pacientes con insuficiencia renal establecida.

Los pacientes con fracturas patológicas se benefician de cirugía ortopédica temprana y debe ser complementada con radioterapia. Cuando exista dolor lumbar severo secundario a fracturas por compresión hay claramente beneficio de vertebroplastia o xifoplastia. La compresión medular requiere tratamiento inmediato con dosis altas de dexametasona y radioterapia local.

Anemia, fallo medular e infecciones

El uso de eritropoyetina o darbepoetin está recomendado para los pacientes con anemia nivel de Hb menor de 10 g/dL una vez se descarten otras causas de anemia. El objetivo es mantener la Hb alrededor de 12 g/dL menor de 14 g/dL para evitar complicaciones trombóticas e hipertensión. Se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos si hay neutropenia inducida por quimioterapia. Los cuadros infecciosos deben ser tratados de manera inmediata. La profilaxis antibiótica permanece controversial, pero puede ser beneficiosa en pacientes recibiendo Inmunomoduladores o pacientes con alto riesgo de infección. Estudios recientes han mostrado como el uso de levofloxacina puede disminuir la mortalidad en la inducción. Se recomienda la vacunación para influenza y neumococo además de la profilaxis antiviral en los pacientes recibiendo inhibidor del proteosoma. La profilaxis con inmunoglobulina endovenosa no se recomienda.

Prevención de tromboembolismo

Los pacientes con MM tienen alto riesgo de complicaciones trombóticas. Se recomienda el uso de al menos aspirina 100 mg día en ausencia de factores de riesgo trombóticos y anticoagulación plena en los de alto riesgo. Dosis subterapéuticas de anticoagulantes no se recomiendan.

**Pronóstico**

El pronóstico del MM es variable. Existe en la literatura médica descripción de casos con supervivencias de hasta de 17 años, pero también supervivencias tan cortas como de pocos meses teniendo esto que ver con elementos biológicos de la enfermedad específicamente con alteraciones citogenéticas y moleculares intrínsecos tumorales.

Desde el año 2014 el grupo francés en cabeza del doctor Philippe Moreau, describe lo que se ha llamado el MM de ultra alto riesgo en pacientes tratados en primera línea con trasplante autólogo y que tiene que ver con la presencia de delección del 17p, translocación 4;14, alta carga tumoral definida como una estadificación ISS III y LDH elevada. Cuando un paciente tiene tres de las cuatro alteraciones se define este subgrupo de pacientes de MM con un alto riesgo de progresión temprana y muerte a pesar del uso de las estrategas modernas más efectivas.

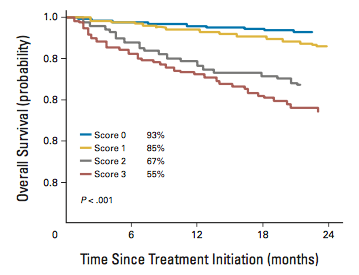
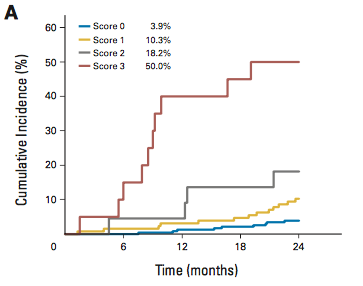


Figura 6. Incidencia acumulada de progresión temprana y supervivencia global en relación a la clasificación pronóstica.

Se ha descrito también de forma recientemente lo que se ha llamado MM doble hit que nuevamente destaca la importancia de las alteraciones biológicas propias del tumor en este caso con una inactivación bialélica de TP53 o amplificación de CKS1B con un fondo ISSIII que parecen corresponder a algo más del 6% de toda la población de mieloma múltiple y que tendrían una mediana de supervivencia libre de progresión de 15.4 meses y mediana de supervivencia global de 20.7 meses.

Globalmente la supervivencia ha mejorado en los últimos años y se cree que tiene que ver con hechos como la utilización de tripletas en el manejo de inducción con tasas de supervivencia de pacientes elegibles a trasplante actualmente de 80% a 4 años y del 50% a 8 años y en los pacientes no elegibles a trasplante del 50% a 6 años.

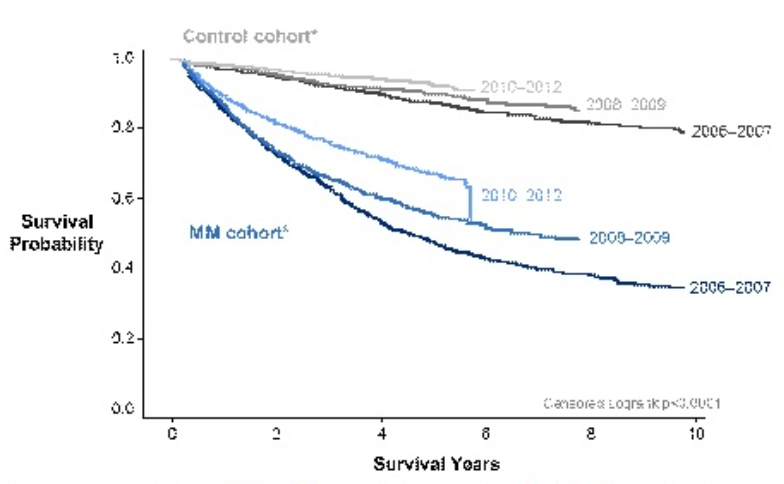


Figura 7. Estimativos de supervivencia de pacientes con MM y controles por año de diagnóstico.