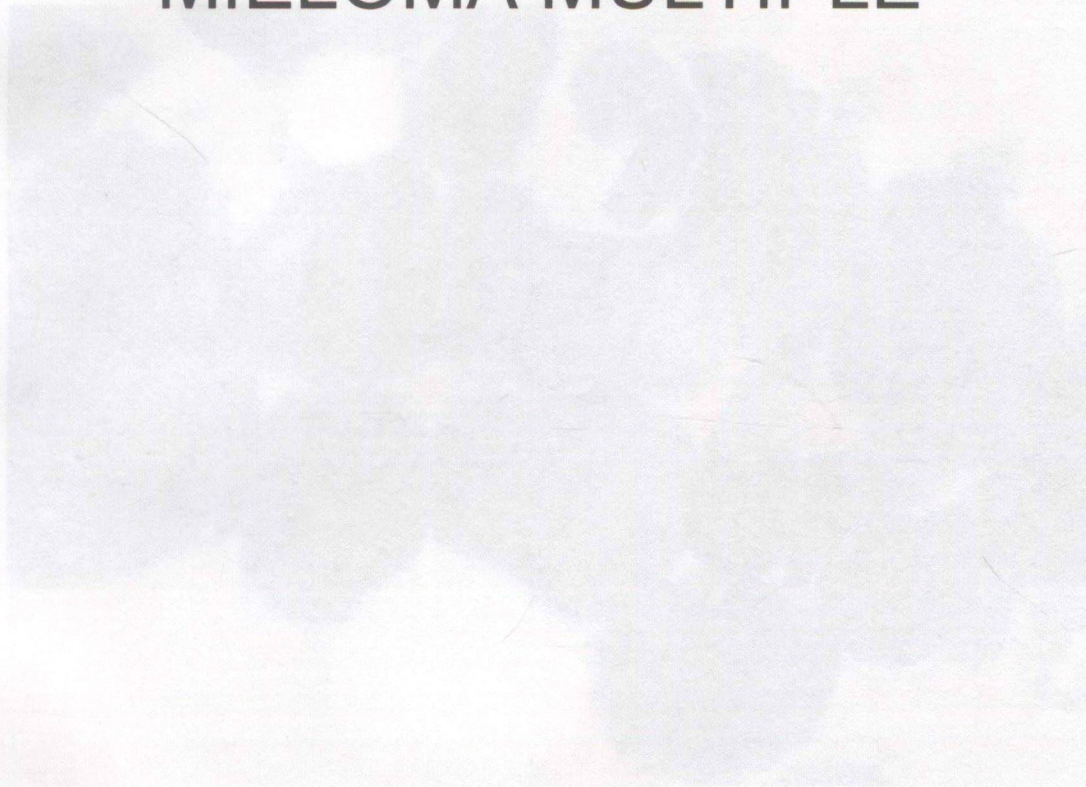
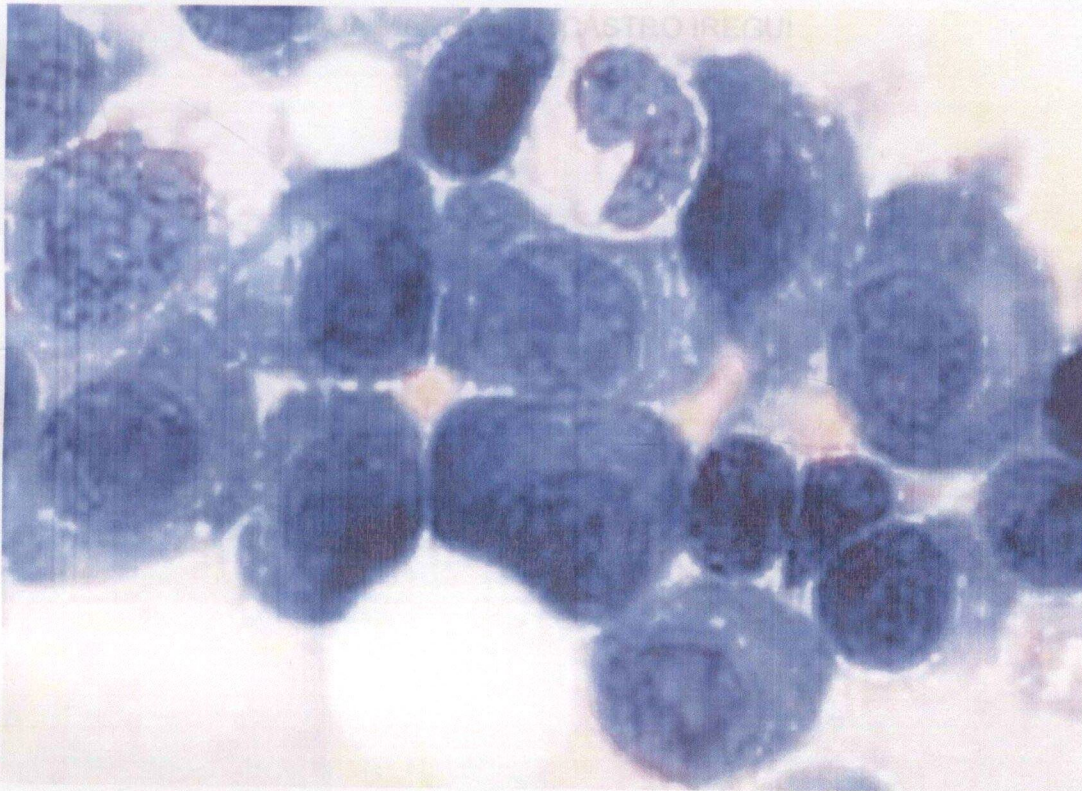


MIELOMA MULTIPLE



MIELOMA MULTIPLE



FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PROGRAMA POSGRADO MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
2012

MIELOMA MULTIPLE

MIELOMA MULTIPLE

EDDA MARGARITA CASTRO IREGUI

ASESOR
DR LEONARDO ENCISO
HEMATOLOGO DOCENTE

FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PROGRAMA POSGRADO MEDICINA INTERNA
FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PROGRAMA POSGRADO MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
2012

MIELOMA MULTIPLE

ASESOR
DR LEONARDO ENCISO *smc Santiago*
HEMATOLOGO DOCENTE

FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PROGRAMA POSGRADO MEDICINA INTERNA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
2012

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Diane Gerzon
Por mejorar mi condición de vida

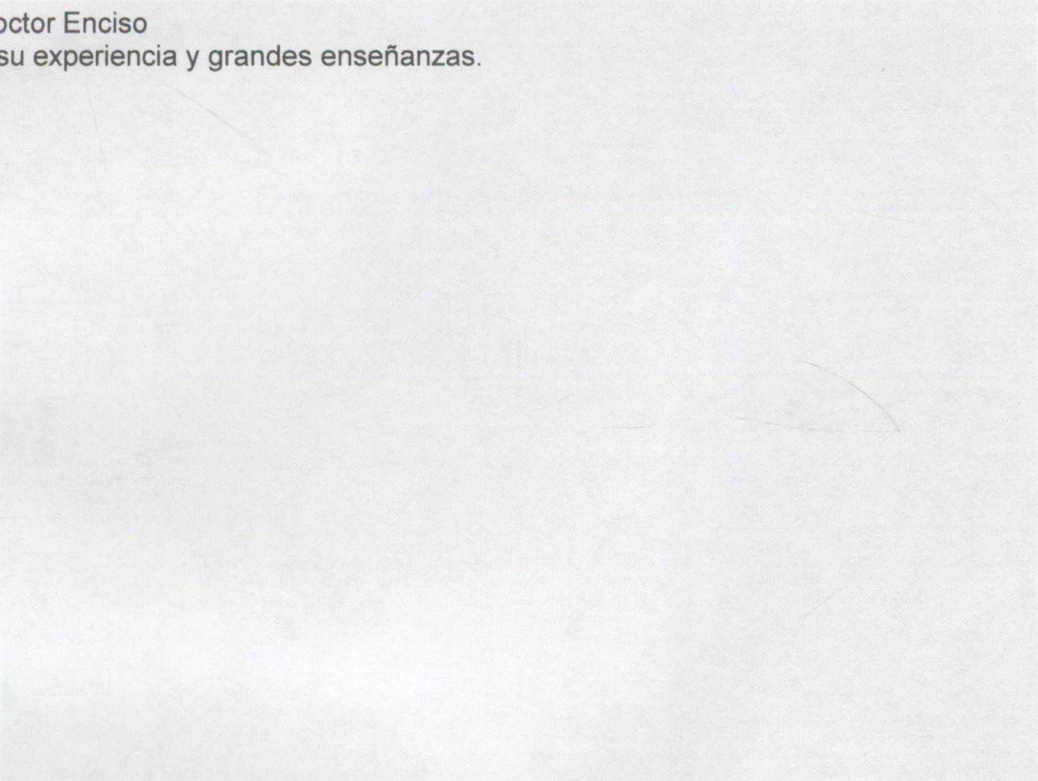
Al doctor Espino
Por su experiencia y grandes enseñanzas.

Al ser que más amo Santiago.

AGRADECIMIENTOS

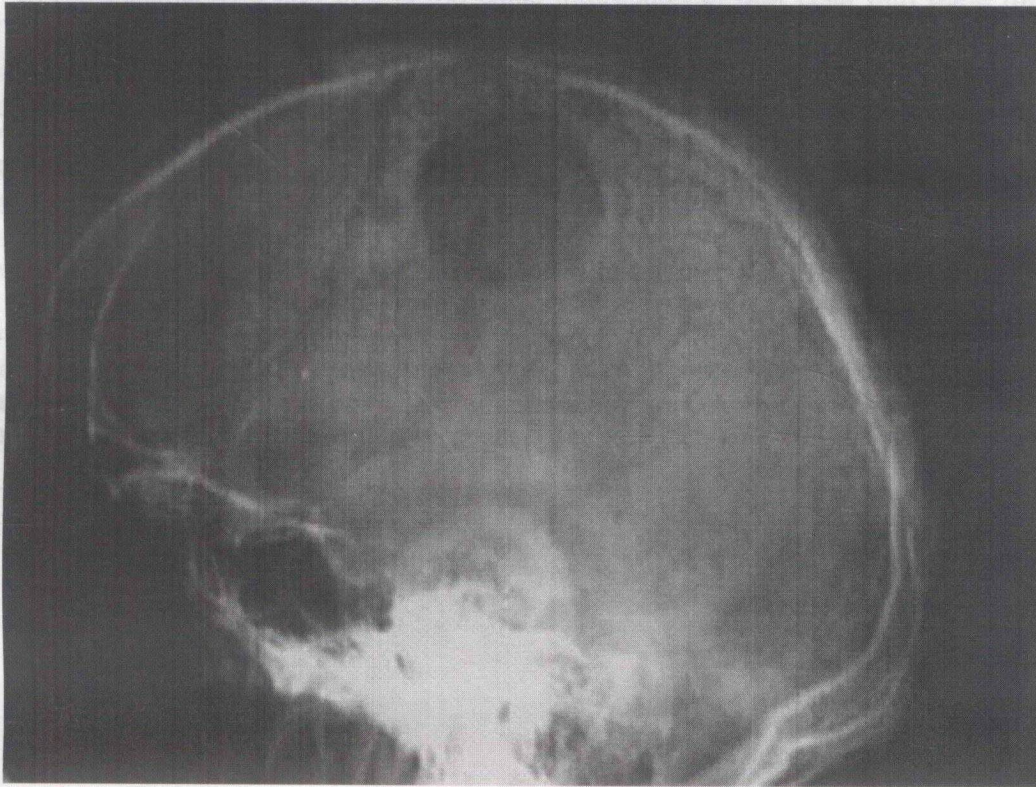
A la doctora Diana Garzon
Por mejorar mi condición de vida

Al doctor Enciso
Por su experiencia y grandes enseñanzas.



ABSTRACT

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell neoplasm with a wide variability in clinical features, response to treatment, and survival times among patients, it is characterized by the accumulation of malignant plasma cells in the bone marrow, monoclonal immunoglobulin secretion and the presence of osteolytic lesions. Although much advance has been made in the management of multiple myeloma in the last decade, it remains to be an incurable disease, with a median survival of 2-3 years, and 10-14% survival 10 years after diagnosis. Clues to understanding the pathogenesis of myeloma are coming from two directions. The first one is the direct observation of MM cells with bone marrow



are
gen
per
has
at is
ma,
first,
atu
for
IGH
is in

ABSTRAC

GENERALIDADES

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell neoplasia with a wide variability in clinical features, response to treatment, and survival times among patients. It is characterized by the accumulation of malignant plasma cells in the bone marrow, monoclonal immunoglobulin secretion and the presence of osteolytic lesions. Although much advance has been made in the management of multiple myeloma in the last decade, it remains to be an incurable disease, with a median survival of 2-3 years, and 10-14% survival 10 years after diagnosis. Clues to understanding the pathogenesis of myeloma are coming from two directions. The first one is the close interaction of MM cells with bone marrow stromal cells necessary for survival, growth and differentiation of plasma cells.

The second aspect is chromosomal aberrations, present in virtually all MM, which are either chromosome translocations involving the IGH locus and a cellular oncogene; gain and/or losses of chromosomes or specific genomic regions, or a combination of both types of aberrations. The understanding of the significance of various translocations in MM has increased, but little is known about the role of gains and losses. Of particular interest is gene over-expression associated with genomic gains or amplifications. These events, frequently observed in other types of cancer, have been used as therapeutic targets. First, we characterized nine multiple myeloma cell lines (HMCL) by fluorescent in situ hybridization, by comparative genomic hybridization (CGH) and by cDNA microarrays for gene expression profiling and copy number changes. After identifying the IGH translocations present in the cell lines, we conducted an expression-profiling analysis in order to identify over-expressed and repressed genes.

1. Detección de una proteína M en el suero o la orina
2. Presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea
3. Detección de lesiones osteolíticas u osteoporosis generalizada en radiografías del esqueleto.
4. Presencia de plasmocitomas de tejido blando.

CAAB

GENERALIDADES

El mieloma múltiple es una neoplasia de las células plasmáticas con tratamiento pero no curable. Es potencialmente curable cuando se presenta como un plasmacitoma óseo solitario o como un plasmacitoma extra medular.

Previo al inicio del manejo con quimioterapicos, según la literatura la media de supervivencia era aproximadamente de 6 meses, empero con el advenimiento de la quimioterapia, el pronóstico mejoró significativamente, dándose un promedio de supervivencia de 24 a 30 meses y una supervivencia a 10 años del 3%. Las etapas de la enfermedad se clasifican evaluando la masa celular del mieloma tumoral con base en la cantidad de proteína monoclonal existente en el suero, la orina o ambos, asociado a otros paraclínicos entre los que cabe la pena mencionar como calcio en el suero, las concentraciones de hemoglobina y el número de lesiones osteolíticas, y la presencia o ausencia de insuficiencia renal.

La etapa en que se encuentre la enfermedad al presentarse es un factor determinante importante del tiempo de supervivencia, además tiene muy poca influencia en la elección del tipo de terapia.

La selección del tratamiento estará influida por varios factores como la edad y salud general del paciente, terapias previas recibidas, la viabilidad para considerar trasplante de medula osea y la presencia o no de complicaciones de la enfermedad y por ultimo el pronostico.

Que debemos tener en cuenta para la detección y el diagnostico:

1. la detección de una proteína M en el suero o la orina.
2. presencia de más del 10% de células plasmáticas en médula ósea.
3. Detección de lesiones osteolíticas u osteoporosis generalizada en radiografías del esqueleto.
4. Presencia de plasmacitomas de tejido blando.

CRAB

2. FACTORES PRONOSTICOS

Con la administración de quimioterapia convencional, la supervivencia mediana de los pacientes mayores de 65 años oscila alrededor entre 2 y 3 años y la de los pacientes menores de 65 años que reciben quimioterapia convencional seguida de un autotransplante de progenitor hematopoyético de sangre periférica se sitúa entre los 5 y 6 años.

Estas supervivencias se prolongan con la incorporación de nuevos fármacos, sin embargo faltan estudios y resultados a largo plazo.

Si lo vemos desde el punto de vista del huésped, el estado general y la edad constituyen dos factores de gran importancia.

Durante la última década los niveles séricos de B2 microglobulina como medida de la función renal y medida de la masa tumoral constituyen el factor pronóstico más importante.

Otros factores han sido la cifra de hemoglobina, la función renal, la albumina sérica, la fracción proliferativa de las células plasmáticas (citometría de flujo), y la morfología plasmoblástica.

Subgrupos pronósticos según la citogenética en el MM

BUEN PRONOSTICO

Hiperploidía

t(11;14)(q13;q32): sobreexpresión de ciclina D1

MAL PRONÓSTICO

Hipoploidía

t(11;14)(p16.3;q32) sobreexpresión FGFR3 Y MMSET

Anomalías de 1 cromosoma 1: ganancias 1q o delección 1p

Delección de 17p

Los estudios de expresión genética aportan un valor pronóstico adicional y han permitido crear subgrupos pronósticos desde el punto de vista molecular aunque su valor práctico aun esta por validarse.

La respuesta al tratamiento constituye un factor pronóstico fundamental, de este modo aquellos pacientes que alcanzan una remisión completa con inmunofijación sérica y urinaria negativas gozan de supervivencia libre de progresión y global más prolongadas que los que únicamente logran una respuesta parcial.

De otra parte, el hecho de obtener una enfermedad mínima residual negativa, mediada por estudio de citometría de flujo o bien por estudios moleculares, también podría asociarse a una prolongación significativa de la supervivencia

Los pacientes recibieron 25 mg de REVLIMID en los días 1 a 21 y 20 mg de dexametasona los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de un ciclo de 28 días de tratamiento hasta

Ciertas anomalías cromosómicas pueden afectar negativamente el pronóstico en pacientes con mieloma reincidente y refractario que reciben terapia con dexametasona y Revlimid.

Los resultados de un reciente estudio alemán muestran que las anomalías de orden cromosómico del (17p13) y +1q21 pueden reducir la supervivencia global en recidiva a pacientes refractarios con mieloma múltiple que recibieron REVLIMID con dexametasona, en comparación con los pacientes sin estas anomalías.

Los resultados asimismo muestran que los pacientes con t (14; 16) que reciben tratamiento con Revlimid-dexametasona tienen un menor tiempo de progresión de la enfermedad que los pacientes sin esta anomalía.

Además, los pacientes con del (13q14) en combinación con ciertas anomalías cromosómicas pueden haber disminuido las tasas de respuesta y un menor tiempo de progresión de la enfermedad.

Los autores del estudio, sin embargo, **se recomienda** una evaluación adicional de estas anomalías cromosómicas en las poblaciones de pacientes más grandes, ya que su estudio fue pequeño

Ciertas anomalías pueden afectar la respuesta del paciente a las terapias específicas, un estudio reciente demostró que las anomalías cromosómicas del (1p21) o del (17p) producen disminución de la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad de recidiva o refractarios con pacientes tomando Revlimid (lenalidomida) – dexametasona (Decadron).

Las anomalías cromosómicas, que resultan de la eliminación, inserción, duplicación, o el movimiento de los segmentos cromosómicos, son considerados factores de alto riesgo para los pacientes con mieloma.

Sin embargo, según los autores del nuevo estudio, en la actualidad existe poca información disponible sobre cómo las anomalías cromosómicas afectan a los resultados en los pacientes que están siendo tratados con los nuevos agentes como la talidomida, Revlimid, o (bortezomib). Además, las conclusiones que hay han sido relativamente poco concluyentes.

También hay varios estudios en contexto a si la quimioterapia a alta dosis seguida de autotrasplante de células madre mejoró los resultados de los pacientes con mieloma recurrente / refractario con anomalías cromosómicas después de recibir tratamiento con Revlimid-dexametasona.

Los investigadores analizaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 92 recidivas o pacientes con mieloma refractario con anomalías cromosómicas que habían recibido

una media de dos tratamientos previos. La edad media de los pacientes fue de 65 años. Las anomalías cromosómicas se identificaron los siguientes en los pacientes: +1q21, del (13q14), del (17p13), t (4, 14), t (11; 14), y t (14; 16).

Todos los pacientes recibieron 25 mg de REVLIMID en los días 1 a 21 y 20 mg de dexametasona los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de un ciclo de 28 días de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o los efectos secundarios inaceptables desarrollados.

Después de recibir tratamiento con dexametasona, Revlimid, 27 pacientes recibieron dosis altas de quimioterapia con 200 mg / m² melfalán (Alkeran), seguida de autotrasplante de células madre.

Los investigadores observaron una tasa de respuesta que disminuye en pacientes con la anomalía cromosómica del (13q14). Los pacientes con del (13q14), tuvieron una tasa de respuesta global del 50 por ciento en comparación con una tasa de respuesta global del 81 por ciento de los pacientes sin del (13q14). Estos pacientes también tuvieron un breve tiempo hasta la progresión (5,1 meses) ^{respecto a} que los pacientes sin del (13q14) (14,4 meses).

Los investigadores encontraron, sin embargo, que del (13q14) se vinculó a anomalías t (4, 14) y del (17p13), y los pacientes que tenían del (13q14), pero ninguna de estas dos anomalías no experimentaron una tasa de disminución de la respuesta o tiempo para progresión. Pacientes con t (14; 16) también tuvo ^{menor} un tiempo menor hasta la progresión (2 meses) que los pacientes sin t (14; 16) (10,5 meses).

Los pacientes con del (17p13) o +1q21 había más corto tiempo de supervivencia global de 6,7 meses y 8,3 meses, respectivamente, en comparación con los pacientes sin estas anomalías, cuya mediana de supervivencia global aún no se había alcanzado en una mediana de seguimiento de 12 meses.

Dado que los pacientes con t (4, 14) como su única anomalía cromosómica experimentado resultados similares a los pacientes sin la anomalía, los investigadores indicaron que t (4, 14) no puede afectar negativamente a los resultados de los pacientes que reciben tratamiento con Revlimid-dexametasona.

También encontraron que después de 12 meses, los pacientes que recibieron dosis altas de quimioterapia seguida de autotrasplante de células madre tenían una supervivencia significativamente mayor en general (100 por ciento) en comparación con los pacientes que no recibieron estos tratamientos (56,5 por ciento).

3 CLASIFICACION CELULAR MULTIPLE

faltarían otras más:

Las enfermedades relacionadas con una proteína M son:

1. La neoplasia asintomática de células plasmáticas con evidencia mínima de enfermedad aparte de la presencia de una proteína M (gammapatía monoclonal de de significado incierto).

2. La neoplasia sintomática de células plasmáticas

a. que afecta principalmente a los huesos

i. mieloma múltiple (94%)

ii. plasmacitoma solitario (3%)

b. plasmacitoma extramedular (3%)

se presentan en la nasofaringe, las amígdalas o los senos paranasales.

3. La macroglobulinemia. Los pacientes a menudo padecen linfadenopatía y hepatoesplenomegalia; menos del 5% padecen lesiones osteolíticas.

a. asintomática

b. sintomática

- a. IgG superior a 7.0 g/dl
- b. IgA superior a 5.0 g/dl
- c. kappa o lambda de la orina superior a 12.0 g/24 horas

Masa estimada de células del mieloma: mayor de 1.2 billones de células por metro

4. ETAPAS DEL MIELOMA MULTIPLE

Mieloma Múltiple etapas:

Durie-Salmon

etapa I : creatinina inferior a 2.0 mg/dl

1. Hemoglobina superior a 10 g/dl.
2. Calcio sérico normal.
3. Estructura ósea normal.
4. Producción baja de proteína M indicada por:

- a. IgG inferior a 5.0 g/dl
- b. IgA inferior a 3.0 g/dl
- c. kappa o lambda de la orina inferior a 4 g/24 horas

Masa estimada de las células del mieloma: inferior a 0.6 billones de células por metro cuadrado (carga baja)

Se usa la siguiente subclasificación de etapas:

- A. creatinina inferior a 2.0 mg/dL
- B. creatinina superior o igual a 2.0 mg/dL

La insuficiencia renal se ha visto relacionada con el empeoramiento del pronóstico independientemente de la etapa en que se encuentre el paciente

Etapa II

el mieloma múltiple no corresponde ni a la etapa I ni a la etapa III.

Masa estimada de células del mieloma: 0.6 a 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga intermedia)

subclasificación de etapas:

La insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente de la etapa.

etapa III :

1. Hemoglobina inferior a 8.5 g/dl.
2. Calcio sérico superior a 12.0 mg/dl.
3. Más de 3 lesiones osteolíticas.
4. Producción alta de proteína M indicada por:

- a. IgG superior a 7.0 g/dl
- b. IgA superior a 5.0 g/dl
- c. kappa o lambda de la orina superior a 12.0 g/24 horas

Masa estimada de células del mieloma: mayor de 1.2 billones de células por metro cuadrado (carga alta)

Subclasificación de etapas:

- a. creatinina inferior a 2.0 mg/dl
- b. creatinina superior o igual a 2.0 mg/dl

Un nuevo indicador confiable para determinar el pronóstico es la microglobulina beta-2 sérica. Puesto que la gran mayoría de pacientes con mieloma sintomáticos son clasificados como etapa III por los criterios de Durie/Salmon, este sistema de clasificación no ha probado ser muy útil para identificar a los pacientes con mal pronóstico.

Es importante referir que la insuficiencia renal empeora el pronóstico independientemente de la etapa, muchos investigadores están a favor de un sistema más simple que utilice solamente las concentraciones de microglobulina beta-2 y albúmina para determinar la etapa de los pacientes. por otra parte las anomalías de los cromosomas 11 q y 13 y la morfología de las células plasmáticas parecen determinar el pronóstico y un resultado precario en una población de pacientes cuyo mieloma fue tratado con quimioterapia a dosis elevadas y trasplantados de medula osea.

ISS ?

• **Exposición ambiental y ocupacional.** Algunos estudios apuntan hacia la asociación entre mieloma múltiple y algunas sustancias químicas como benceno (Gerpheguel et al., 1988), asbestos (Star et al., 1993) o las radiaciones ionizantes (Cuzick, 1981). Igualmente, el riesgo de padecer mieloma múltiple parece ser mayor si existen exposiciones ocupacionales relacionadas con las refinerías, industrias del corcho, del metal, del plástico o de la madera. Los pacientes que se dedican a la agricultura

• **Disfunción inmune.** Algunos autores han considerado que una estimulación antigénica persistente de los anticuerpos a través del tiempo, podría llegar en una transformación neoplásica (Morgan et al., 2002). Además se han analizado la posible relación del MM con algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (Eriksson, 2003), con condiciones agudas (Lewis et al., 1994) y con enfermedades músculo esqueléticas (Doady et al., 2007). En un estudio del Goedert et al., durante 1998 definieron que pacientes con VIH SIDA tienen un riesgo de padecer mieloma de 4.5 veces mayor que los pacientes con VIH seronegativos inmunológicamente.

5. ETIOLOGÍA. MÚLTIPLE Y MIELOMAGÉNESIS.

La etiología del mieloma múltiple es poco conocida. En los últimos años se han realizado numerosos estudios epidemiológicos que evalúan diferentes factores de riesgo (Morgan et al., 2002), sin embargo, se han encontrado muy pocas asociaciones consistentes entre el mieloma múltiple y factores de predisposición genética y ambiental en el desarrollo del MM.

- **Estilo de vida.**, el consumo de tabaco y de alcohol se han relacionado con un elevado riesgo de padecer mieloma (Baris et al., 2000; Brown et al., 1992). Por otra parte se ha correlacionado el nivel socio-económico bajo. Las dietas ricas en fibra y pescados podría proteger del desarrollo de mieloma (Chatenoud et al., 1998; Fritschi et al., 2004)

- **Factores genéticos.** Según la evidencia existen posibles nexos de unión entre la predisposición genética y el mieloma. Las pacientes con antecedente familiar de gamapatía en familiares de primer grado de consanguinidad tienen un riesgo de 3 a 6 veces mayor de padecer la enfermedad (Brown et al., 2009). También hay estudios que han asociado ciertos polimorfismos del TNF (factor de necrosis tumoral) con un riesgo incrementado de desarrollar GMSI y MM (Davies et al., 2009).

- **Radiaciones ionizantes y exposiciones ambientales.** Algunos estudios apuntan hacia la asociación entre mieloma múltiple y algunas sustancias químicas como benceno (Bergsagel et al., 1999), disolventes (Blair et al., 1998) o las radiaciones ionizantes (Cuzick, 1981). Igualmente, el riesgo de padecer mieloma múltiple parece ser mayor si existen exposiciones ocupacionales relacionadas con las refinerías, industrias del corcho, del metal, del plástico o de la madera, o pacientes que se dedican a la agricultura

- **Disfunción inmune.** Algunos estudios han considerado que una estimulación antigénica persistente de las células B, a través del tiempo, podría llegar en una transformación neoplásica (Morgan et al., 2002). Además se han analizado la posible relación del MM con algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (Eriksson, 2009), con condiciones alérgicas (Lewis et al., 1994) y con enfermedades músculo esqueléticas (Doody et al., 2007). En un estudio del Goedert et al., durante 1998 definieron que pacientes con VIH SIDA tienen un riesgo de padecer mieloma de 4.5 veces mayor que los pacientes competentes inmunológicamente .

Además, estos reordenamientos presentan hipermutaciones somáticas que no tienen variaciones intraclonales. Este patrón de hipermutación somática sugiere que las células mielomatosas han sufrido el proceso de selección antigénica en el centro germinal y que la expansión clonal ha sucedido en células B post-germinales (Alexanian et al., 1990). Estudios realizados en células monoclonales de sangre periférica han demostrado la existencia de unas células B circulatorias que no ha sufrido el cambio de clase y que son clonalmente idénticas a las células mielomatosas de la médula (células B sincríticas).

6. ORIGEN CELULAR Y MIELOMAGÉNESIS.

6.1. Desarrollo de las células B.

La hematopoyesis es un proceso eficiente que consiste en la formación y desarrollo de células sanguíneas a partir de la célula madre pluripotencial de la médula ósea. Estas células madre representan una población celular con capacidad de autoregeneración, de modo que durante la vida adulta se mantienen homeostáticamente, son capaces de diferenciarse y dar lugar a un tipo particular de células, mieloides o linfoides. Las células madre mieloides dan lugar a las células precursoras de eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, mastocitos y plaquetas, mientras que los progenitores linfoides dan lugar a los linfocitos T o B (abbas 2007). El desarrollo de las células B comienza en la médula ósea mediante recombinaciones de los loci de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig en las células B progenitoras. Estas recombinaciones V(D)J dan lugar a numerosas combinaciones de los segmentos V, D y J de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig en los precursores de células B de la médula ósea, produciendo receptores de antígenos funcionales (Tonegawa, 1983). La expresión de estas Ig de membrana, del tipo IgM o IgD, son importantes en el desarrollo y supervivencia de las células B.

Algunas de estas células pueden expresar una Ig de membrana funcional y abandonar la médula ósea, para dar lugar a las células B maduras, pero que no han tenido contacto con el antígeno (naive B cells), otras células no producirán una Ig funcional y morirán mediante apoptosis (Rojas 2004). La interacción de las células B maduras con el antígeno hará que estas células proliferen y se diferencien.

La primera repuesta al antígeno es inespecífica y se da mediante la diferenciación de los linfoblastos a células plasmáticas pre-germinales, que tienen una vida media corta, tienen receptores de antígeno de baja afinidad y presenta un isotipo IgM (Calame et al., 2003). El resto de los linfoblastos activados por el antígeno pueden entrar en el centro germinal y sufrir los procesos de hipermutación somática y selección antigénica. Estas células B del centro germinal, que expresan receptores de antígeno de alta afinidad, se seleccionan para sobrevivir y diferenciarse a células B memoria o a células plasmáticas post-centro germinal. Las células post-centro germinal (incluyendo las derivadas de las células B memoria) que hayan sufrido el proceso de cambio de clase, regresan a la médula ósea, donde residen como células no proliferantes, diferenciadas y de larga vida (>30 días o incluso años).

6.2. Origen de las células mielomatosas.

Alrededor del 80 % de los tumores de células B emergen de células B del centro germinal o de células post-centro germinal, lo cual indica que es importante para su desarrollo la inestabilidad genética intrínseca de las células B que se desencadena en el centro germinal (blood 2002). Las células mielomatosas expresan las mismas cadenas pesadas y ligeras de Ig que la proteína M detectada en el suero u orina de estos pacientes.

Además, estos reordenamientos presentan hipermutaciones somáticas que no tienen variaciones intraclonales. Este patrón de hipermutación somática sugiere que las células mielomatosas han sufrido el proceso de selección antigénica en el centro germinal y que la expansión clonal ha sucedido en células B post-germinales (Alexanian et al., 1990). Estudios realizados en células mononucleares de sangre periférica, han demostrado la existencia de unas células B circulantes que no ha sufrido el cambio de clase y que son clonalmente idénticas a las células mielomatosas de la médula (células B clonotípicas) (Matsui et al., 2004). Estas células no expresan CD138, un marcador de CP normales y tumorales, pero sin embargo expresan CD20 y Ig de superficie, lo cual sugiere que su origen está en células B que no han sufrido cambio de clase pero sí mutación somática. Se ha propuesto que estas células B linotípicas representarían a las células con capacidad de proliferación en estos tumores considerándolas las células madre de mieloma (Tarte et al., 2002). Sin embargo, estos precursores deberían llevar a cabo el cambio de clase y continuar la diferenciación hasta las CP que establecen el tumor. Alternativamente, podría ser que estas células B fuesen células B memoria en las que todavía no ha ocurrido el evento neoplásico final, o que los isotipos pre y post cambio de clase se expresen en las mismas células como resultado de un cambio de clase aberrante (Guikema et al., 2004). No obstante, todas estas hipótesis tienen que ser confirmadas.

6.3. INTERACCIÓN CON EL MICRO-AMBIENTE DE LA MÉDULA ÓSEA.

Un aspecto muy importante en la patogenia del mieloma, es la estrecha interacción de las CP de mieloma con el micro-ambiente de la médula ósea. Las CP mielomatosas intramedulares dependen del micro-ambiente de la médula ósea para su supervivencia, crecimiento y diferenciación. Esta interacción tiene efecto sobre otros fenómenos biológicos: migración de las CP a la médula ósea; secreción de factores paracrinos que modulan la supervivencia, proliferación y diferenciación de la masa tumoral; la angiogénesis; la aparición de lesiones óseas; la inmunodeficiencia y la anemia (Kuehl and Bergsagel, 2002). Estas interacciones entre las CP del mieloma y las células del estroma de la médula ósea están mediadas por la secreción de varias citoquinas, receptores de citoquinas y moléculas de adhesión que pueden modular la activación de diferentes cascadas de señalización.

La citoquina más importante en el MM es la IL-6. Las células de mieloma dependen de la secreción de esta citoquina por parte de las células del estroma. Ellas mismas secretan otros factores que inducen la secreción de IL-6 por las células del estroma. La IL-6 activa vías de señalización específicas que promueven la proliferación (vía RAF/ERK) y la inhibición de la apoptosis (vías JAK/STAT y PI3K/Akt). Existen otros factores (TNF α , VEGF, SDF-1 α , MCSF, bFGF) que regulan la expresión de IL-6 mediante la activación de NF κ B (Hideshima et al., 2002). Además, la secreción de otras citoquinas, como IGF-1, pueden cooperar con la IL-6 e inducir la proliferación de las células mielomatosas (Klein et al., 2003).

La adhesión de las células de MM a las células del estroma está mediada por el efecto de la activación de TNF α , que activa la transcripción de moléculas de adhesión (LFA1 y VLA-4 en las CP y ICAM1 y VCAM1 en las células del estroma) mediado por la activación de NF κ B (Hideshima et al., 2005).

La angiogénesis (Kuehl and Bergsagel, 2002) es un evento que inicia la cascada de señalización que promueve la migración de las células de mieloma a la médula ósea, lo cual parece estar mediado por vía de la activación de NF κ B (Hideshima et al., 2005).

Uno de los mayores problemas clínicos es la aparición de lesiones osteolíticas. Aun no se comprenden muy bien los mecanismos que las causan, pero se sabe que ocurre debido a un desequilibrio entre RANKL y OPG. RANKL y OPG se producen en los osteoblastos y en las células del estroma. RANKL se une a su receptor RANK en células precursoras de los osteoclastos, lo cual induce el desarrollo de los osteoclastos. Se conoce que el OPG es un inhibidor de RANKL. El desequilibrio entre OPG/RANKL, mediante un aumento de las concentraciones de RANKL junto con las citoquinas, induce la activación de los osteoclastos y a la aparición de lesiones que han sido implicadas en este proceso.

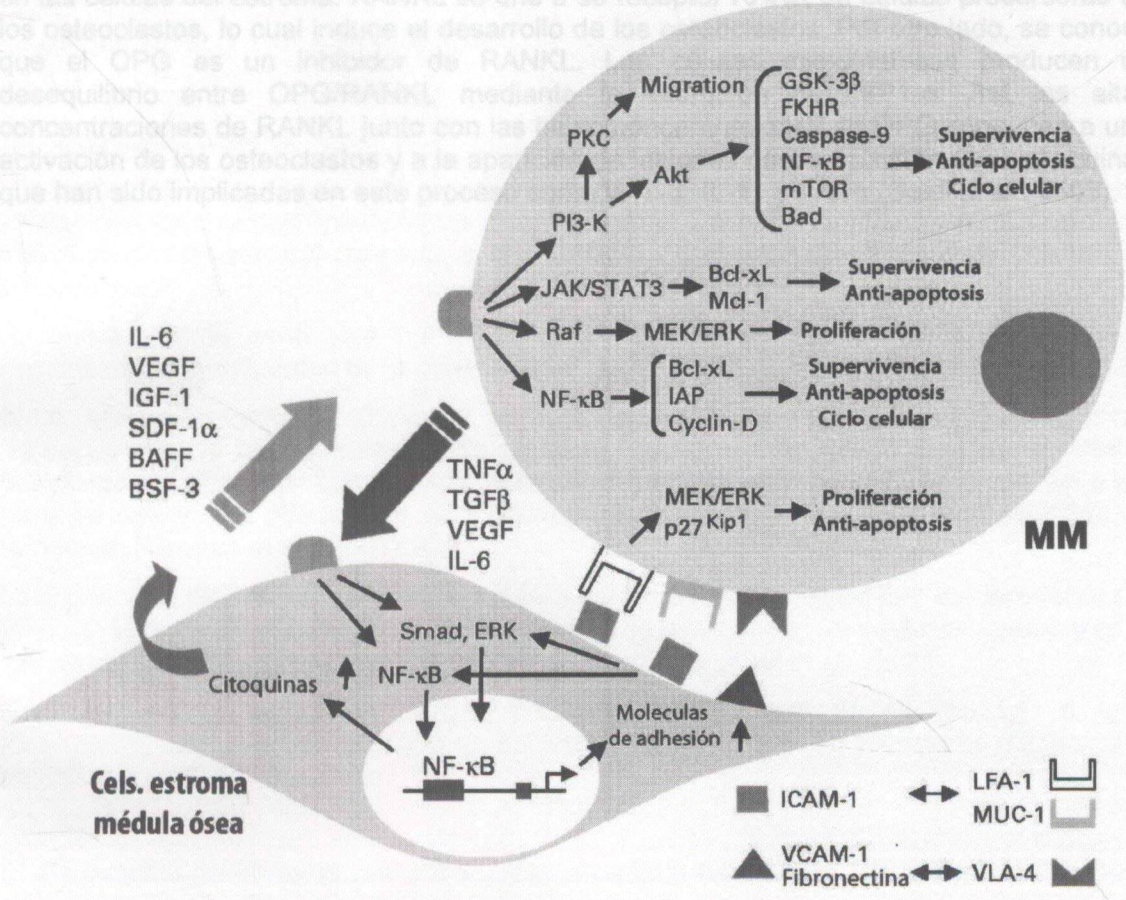


Figura 1. Cascadas de señalización celular dirigidas por la interacción de las células del MM con las células del estroma de la médula ósea (Hideshima et al., 2005). La unión de las células de MM a las células del estroma de la médula ósea desencadena el crecimiento celular, la supervivencia, la resistencia a drogas y la migración mediada por la adhesión y la secreción de citoquinas. Estas células de MM regulan la expresión de citoquinas de las células de estroma y las propias células mielomatosas. Estas citoquinas activan tres vías de señalización celular (ERK, JAK/STAT3, y/o PI3-K/Akt) y sus dianas, que incluyen citoquinas (IL-6, IGF-1, VEGF) y proteínas anti-apoptóticas (Bcl-xL, IAPs, Mcl-1) en las CP de mieloma. La activación de NF-κB, mediada por la adhesión, incrementa la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) en las células del estroma y del mieloma lo cual potencia aún más la unión de las células mielomatosas al estroma y se secretan más citoquinas. La angiogénesis en el MM está mediada por la secreción de VEGF y bFGF por parte de las células de MM, y puede que algunas otras células lo potencien. Sin embargo, no se conoce el evento que inicia la cascada angiogénica (Kuehl and Bergsagel, 2002). El VEGF junto con SDF-1 también induce la migración de las células de MM dentro de la médula ósea, lo cual parece estar mediado por vía de la activación de PKC (Hideshima et al., 2005).

Uno de los mayores problemas clínicos es la aparición de lesiones osteolíticas. Aún no se comprenden muy bien los mecanismos que las causan, pero se sabe que ocurre debido a un desequilibrio entre RANKL y OPG. RANKL y OPG se producen en los osteoblastos y en las células del estroma. RANKL se une a su receptor RANK en células precursoras de los osteoclastos, lo cual induce el desarrollo de los osteoclastos. Por otro lado, se conoce que el OPG es un inhibidor de RANKL. Las células mielomatosas producen un desequilibrio entre OPG/RANKL mediante la secreción de MIP1- α . Así las altas concentraciones de RANKL junto con las bajas concentraciones de OPG conducen a una activación de los osteoclastos y a la aparición de lesiones óseas. Existen otras citoquinas que han sido implicadas en este proceso como la IL-6, IL-11 y TNF α (Seidl et al., 2003).

Las inmunoglobulinas monoclonales más frecuentes son IgG y IgA. La IgA es la mayor concentración del suero y se produce como consecuencia de la producción

de células de la médula ósea por deficiencia de antipoyeína derivada del mercado de desplazamiento de células de la médula ósea por el dion tumoral y por la insuficiencia

renal que se produce (Kyle et al., 2003). La insuficiencia renal ocurre como consecuencia de la acumulación de toxinas ligeras de Ig en los túbulos distales y coincide con el aumento de la hiperlipidemia e hipercalcemia que acompañan a las lesiones óseas. Las toxinas se producen por un desplazamiento en la producción de Ig normal (Grogan et al., 2003).

La proteína M de los mielomas se encuentra en el 50% de los pacientes, la de tipo IgA alrededor del 20%. El 45% de los mielomas pueden presentar Ig monoclonal de cadenas ligeras y el 1-2% de los pacientes presentan gammopatas biclonales (Kyle et al., 2003).

Son muy pocos los pacientes que presentan componente M de tipo IgD o IgM. Finalmente, hay algunos subtipos de mielomas con mielomas no secretoras (Gutierrez et al., 2004).

7.2. Morfología

El diagnóstico de mieloma múltiple se realiza cuando más de un 10% de la médula ósea está ocupada por CP plasmáticas que pueden aparecer en grupos, nódulos o láminas. Las CP de mieloma pueden ser tanto células maduras como inmaduras, así como plasmocíticas o amielocíticas (Grogan and Spier, 2001). Las CP maduras suelen tener forma ovalada con un citoplasma más basófilo y el núcleo redondo y excéntrico, que se caracteriza porque la heterocromatina se dispone como ruedas de carreta. Su citoplasma se caracteriza por un gran número de ribosomas endoplásmico rugoso responsable de la basofilia de su citoplasma y un retículo de Golgi yuxtanclear muy desarrollado. Por otro lado, las CP inmaduras presentan un citoplasma nuclear disperso, un elevado ratio núcleo/citoplasma y un número reducido de ribosomas. También se pueden encontrar células multinucleadas, células con vacuolas (Grogan and Spier, 2001).

Ocasionalmente, las CP de mieloma pueden estar en sangre periférica (leucemia de células plasmáticas). Estas células pueden ser tanto maduras o inmaduras y en algunos casos pueden medrar una médula ósea plasmocítica (Sanz et al., 1995).

7.3. Inmunofenotipo

Las CP de mieloma expresan un fenotipo monoclonal y se expresan Ig de superficie. Los isótipos de Ig más frecuentes son IgG, seguidos por IgD e IgM en ese orden. Alrededor del 15% de los mielomas presentan IgA y raramente IgE. Generalmente, las CP expresan los marcadores CD138, α -CD20, mientras que no expresan CD35, CD45, CD45RO y p53. Así que, que las células

plasmáticas normales expresan CD138. Las células B clonotípicas circulantes muestran un patrón diferente: no expresan CD138 pero en cambio expresan CD19 entre otros (Guikema et al., 2004). Finalmente, las CP malignas pueden presentar la co-expresión aberrante de antígenos mielomonocíticos.

7. DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.

7.4 Diagnóstico y estadísticas clínicas

7.1. Manifestaciones clínicas.

Los síntomas más observados en mieloma múltiple son la fatiga, el dolor óseo, las infecciones recurrentes, insuficiencia renal y anemia (Kyle et al., 2003). La anemia es la mayor manifestación del mieloma y se produce como consecuencia de la producción inadecuada

de células de la serie roja por deficiencia de eritropoyetina derivada del marcado desplazamiento ^{no tanto.} de células de la médula ósea por el clon tumoral y por la insuficiencia

renal que le acompaña (Kyle et al., 2003). La insuficiencia renal ocurre como consecuencia de la acumulación de cadenas ligeras de Ig en los túbulos distales y colectores del riñón, así como por la hipercalcemia e hipercalciuria que acompañan a las lesiones óseas. Las infecciones se producen por un desplazamiento en la producción de Ig normal. (Grogan et al., 2001).

La proteína M de tipo IgG aparece en el 50% de los pacientes, la de tipo IgA alrededor del 20%. El 15% de los pacientes pueden presentar Ig monoclonal de cadenas ligeras y el 1-2% de los pacientes presentan gammapatías biclonales (Kyle et al., 2003).

Son muy pocos los pacientes que presentan componente M de tipo IgD o IgM. Finalmente, hay un grupo pequeño de pacientes con mielomas no secretores (Guikema et al., 2004).

7.2. Morfología.

El diagnóstico de Mieloma múltiple se realiza cuando más de un 10% de la médula ósea está ocupada por CP malignas que pueden aparecer en grumos, nódulos o láminas. Las CP de mieloma pueden ser tanto células maduras como inmaduras, así como pleomórficas o anaplásicas (Grogan and Spier, 2001). Las CP maduras suelen tener forma ovalada con un citoplasma muy basófilo y el núcleo redondo y excéntrico que se caracteriza porque la heterocromatina se dispone como ruedas de carreta. Su citoplasma se caracteriza por un gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso responsable de la basofilia de su citoplasma y por un aparato de Golgi yuxtannuclear muy desarrollado. Por otro lado, las CP inmaduras presentan una cromatina nuclear dispersa, un elevado ratio núcleo/citoplasma y un nucleolo prominente. También se pueden encontrar células multinucleadas, lobuladas y pleomórficas (Grogan and Spier, 2001).

Ocasionalmente, las CP de mieloma circulan en sangre periférica (leucemia de células plasmáticas). Estas células pueden ser blastos maduros o inmaduros y en algunos casos pueden mostrar una morfología linfoide (García-Sanz et al., 1999).

7.3. Inmunofenotipo.

Las CP de mieloma expresan Ig citoplasmática monotípica y no expresan Ig de superficie. Los isotipos de Ig más frecuentes son IgG e IgA, seguidos por IgD e IgM en ese orden. Alrededor del 15% de los MM expresan exclusivamente cadenas ligeras de Ig. Generalmente, las CP malignas no expresan los marcadores CD19 ni CD20, mientras que sí expresan CD38, BCR (CD79a), CD56/58 y p63. Al igual que las células

plasmáticas normales expresan CD138 . Las células B clonotípicas circulantes muestran un patrón diferente: no expresan CD138 pero en cambio expresan CD19 entre otros (Guikema et al., 2004). Finalmente, las CP malignas pueden presentar la co-expresión aberrante de antígenos mielomonocíticos ✓

Tabla 3. Nuevo sistema de estadios del ISS (Greipp et al., 2005)

7.4. Diagnóstico y estadios clínicos.

El diagnóstico de MM requiere la integración de datos de laboratorio, morfológicos y radiográficos. Se han utilizado varios criterios para el diagnóstico del mieloma.

En la tabla 2 se muestran los criterios propuestos por The International Myeloma Foundation y The International Myeloma Working Group (Durie et al., 2003).

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de MM según Durie et al., 2003.

- 1 Presencia de mas 10% CP monoclonales en médula ósea y/o presencia de un plasmacitoma demostrado mediante biopsia
- 2 Presencia de proteína M en suero u orina a
- 3 Que se observe alguno de los siguientes síntomas relacionados con el mieloma b.

[C] Elevación del calcio sanguíneo por encima de 10.5 mg/l o el nivel superior normal.

[R] Insuficiencia renal (creatinina en suero > 2 mg/dl)

[A] Anemia (hemoglobina < 10 g/dl o 2 g o el nivel superior normal)

[B] Presencia de lesiones osteolíticas u osteoporosis c.

a Si no se detecta proteína M (mieloma no secretor) se requiere que haya mas 30% CP monoclonales en médula ósea y/o presencia de un plasmacitoma demostrado mediante biopsia.

b Pueden ocurrir disfunciones en otros órganos y que necesiten tratamiento. Esas disfunciones son suficientes para clasificarlo como mieloma si se demuestra que está relacionado con el mieloma.

c Si se observa un plasmacitoma solitario o solo osteoporosis sin fracturas óseas como criterios únicos de definición se requiere que haya al menos 30% de CP en médula ósea.

El sistema de estadificación más utilizado ha sido la clasificación de Durie- Salmon (Durie and Salmon, 1975). Esta estadificación está basada en los niveles de hemoglobina, calcio en suero, producción de proteína M y la afectación ósea, que son parámetros que correlacionan bien con la masa de células plasmáticas del mieloma. De este modo se establecen tres estadios: estadio I, son pacientes sin lesiones óseas, niveles normales de hemoglobina, y calcio, y presentan niveles bajos de proteína M; estadio III, son pacientes que presentan múltiples lesiones óseas, y niveles altos de proteína M y calcio, y niveles bajos de hemoglobina; los pacientes del estadio II presentan valores intermedios. Además cada grupo se puede clasificar en función de la función renal. Se han realizado más intentos de mejorar la clasificación propuesta por Durie y Salmon, pero no han sido ampliamente adoptados. Sin embargo, recientemente se ha desarrollado otro sistema de estadificación denominado International Staging System (ISS) (Greipp et al., 2005) (Tabla

3) que está basado en los niveles de B2-microglobulina y albúmina en suero. Estos criterios de clasificación y estadificación del mieloma también han sido utilizados como factores para intentar predecir el pronóstico de los pacientes. El mieloma múltiple

Tabla 3. Nuevo sistema de estadificación del ISS (Greipp et al., 2005).

Estadio Criterio Supervivencia media (meses)

I B2-microglobulina en suero < 3.5 mg/l

Albúmina en suero \geq 3.5 g/dl

II Ni estadios I ni III.

III B2-microglobulina en suero \geq 5.5 mg/l

7.5.. Variantes clínicas.

Como hemos indicado en la tabla 1 existen variantes clínicas del mieloma. Generalmente, aunque no siempre, el mieloma múltiple está precedido por una fase premaligna estable denominada GMSI (Kyle and Rajkumar, 2002) que se caracteriza por presentar una expansión de CP monoclonales discreta, una concentración de proteína M <3 g/dl, y los pacientes no muestran síntomas relacionados con MM.

También existen casos de mieloma de células plasmáticas raros (1-5%) que no secretan Ig (Kyle et al., 2003), mielomas no secretores. Por otro lado los mielomas quiescentes e indolentes representan dos variantes clínicas asintomáticas de MM caracterizadas por tener periodos largos de enfermedad estable, pero que cumplen los criterios diagnósticos del MM (Durie et al., 2003). Por último, una fracción reducida de los pacientes infiltra sitios extramedulares, como la sangre, líquido pleural y la piel. El mieloma extramedular es la forma más agresiva del MM y cuando invade la sangre se le denomina leucemia de células plasmáticas (PCL) primaria o secundaria, dependiendo de si estaba precedido o no por un MM intramedular.

7.6 GENÉTICA DEL MIELOMA MÚLTIPLE.

Investigaciones recientes han mostrado que las CP del mieloma presentan una gran variedad de anomalías genéticas y citogenéticas complejas. Estas anomalías cromosómicas de las CP parecen dar características importantes a estas células, permitiendo la clasificación citogenética que divide la enfermedad en grupos discretos.

7.6.. Antecedentes citogenéticos del MM.

Desde que comenzaron los estudios citogenéticos en MM, se ha demostrado que es una enfermedad heterogénea en lo relativo a sus alteraciones cromosómicas. El análisis del MM mediante cariotipos de bandas G es difícil, ya que el número de CP que infiltran en la medula ósea es bajo, tienen un bajo índice mitótico (se dividen muy poco) y muchas de las alteraciones presentes son crípticas, como por ejemplo los reordenamientos con la banda cromosómica 14q32 (IGH). Todo esto hace que tan solo el 30% de los cariotipos

sean informativos, lo cual subestima el número de cambios cromosómicos en MM. El desarrollo de técnicas de citogenética molecular como el FISH, CGH y SKY ha permitido identificar alteraciones cromosómicas en gran parte de los casos. La tabla 4 muestra algunos estudios realizados en mieloma mediante técnicas convencionales y moleculares.

7.6.1.. Translocaciones cromosómicas que afectan a los genes de Ig

Una de las alteraciones genéticas más frecuentes descrita en MM es la presencia de translocaciones cromosómicas, que en células B implican de forma recurrente elementos reguladores de la transcripción de los genes de Ig y a diversos oncogenes. Esta relocalización resulta habitualmente en la sobre-expresión de esos oncogenes. Las células B normales sufren roturas de ADN de doble cadena como consecuencia de la recombinación V(D)J, cambio de clase e hipermutación somática que son esenciales para producir Ig funcionales y que podrían predisponer a la aparición de translocaciones cromosómicas. En el MM las translocaciones generalmente están producidas por errores en el proceso de cambio de clase, aunque a veces pueden ser debidas a errores en el proceso de hipermutación somática que sufren en los centros germinales .

Las translocaciones que afectan al gen de IGH (14q32) están presentes en el 50% de los MM y se ha sugerido que son un evento temprano en el desarrollo del MM

El MM presenta una gran variedad de translocaciones con diferentes cromosomas. Algunas de estas translocaciones son recurrentes, mas del 40% de los tumores involucran 5 bandas cromosómicas de modo recurrente: 11q13 (CCND1), 4p16 (FGFR3 y MMSET), 6p21 (CCND3), 16q23 (MAF) y 20q11 (MAFB) .

• t(11;14)(q13;q32) IGH/CCND1.

La t(11;14)(q13;q32) es la translocación más frecuentemente encontrada en MM y representa el 15-20% de los casos . Los puntos de rotura se encuentran en una región de 360 Kb entre el gen CCND1 y MYEOV .

La CCND1 promueve la progresión de las células de fase G1 a la fase S y se sospecha que la sobre-expresión podría promover el crecimiento celular en el MM. Sin embargo, hay otras evidencias que atribuyen a CCND1 otras funciones en MM, podría actuar como un regulador de la transcripción que afectaría a numerosos factores de transcripción como MyoD, STAT3 y DMP1 .

• t(4;14)(p16.3;q32.3) IGH/FGFR3-MMSET.

La translocación t(4;14)(p16;q32) aparece en el 10-20% de los pacientes. En el cromosoma 4 los puntos de rotura se encuentran en una región de 50-100 Kb centromérica al locus de FGFR3 y dentro de los intrones 5' del locus MMSET . Se ha descrito que como consecuencia de esta translocación ambos genes son sobre-expresados. Por otro lado, la expresión mantenida y consistente del gen MMSET del der(4) lo hace un buen oncogen candidato en esta translocación, aunque, su papel en mieloma sigue siendo desconocido.

• t(14;16)(q32;q23) IGH/MAF.

La t(14;16) se detecta en el 5-10% de los pacientes con MM y en el 25% de las líneas celulares . El punto de rotura en 16q23 se encuentra en una región de 556-1350 Kb centromérica a MAF. Como resultado de esta translocación, MAF es sobre-expresado.

El gen MAF es un miembro de la familia de factores de transcripción de cremallera de leucinas que está involucrado en un gran número de procesos celulares, que incluyen la proliferación y diferenciación celular. Hurt et al han encontrado que alrededor de la mitad de los pacientes sobreexpresan MAF y no todos presentan esta translocación. Los autores demostraron que la expresión de MAF activaba la expresión de diferentes genes entre los cuales se encontraban CCND2, CCR1 y la ITGB7.

- **t(14;20)(q32;q12) IGH/MAFB.**

La t(14;20) se encuentra en el 2-5% de los pacientes con MM y en el 12% de las líneas celulares de MM.

- **t(6;14)(p21;q32) IGH/CCND3.**

Esta translocación se puede detectar en aproximadamente el 5% de los casos de MM. El punto de rotura en el cromosoma 6p21 se encuentra en una región de 150 Kb centromérica a CCND3 y como consecuencia de la translocación se produce la expresión ectópica de este gen. El gen CCND3, junto con CCND1 y CCND2, está implicado en el control del ciclo celular, aunque su papel en el MM aun no es conocido.

- **Otras translocaciones.**

Alrededor del 20-30% de los pacientes presentan translocaciones con otras regiones cromosómicas con una frecuencia del 1% o menor (Kuehl and Bergsagel, 2002). Sería de gran interés poder identificar si estas translocaciones son primarias o secundarias y su naturaleza, aunque no sean recurrentes.

- **Translocaciones de C-MYC en MM.**

Las translocaciones de los genes de Ig con el gen C-MYC juegan un papel crucial en el linfoma de Burkitt, sin embargo, en mieloma la desregulación de C-MYC puede estar mediada por otros mecanismos y jugar un papel biológico diferente. Se ha observado que hay alteraciones de C-MYC en el 50-88% de las líneas celulares de mieloma y que su frecuencia en muestras primarias varía desde un 15% hasta el 45%.

Las alteraciones de C-MYC en mieloma se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad por lo que se considera que estos eventos están asociados con la progresión tumoral. Además de las translocaciones recíprocas simples con los genes de Ig, se han observado reordenamientos complejos que involucran tres cromosomas así como amplificaciones, duplicaciones, inversiones y deleciones (Fabris et al., 2003). Como consecuencia se ha observado la sobre-expresión de C-MYC a nivel de ARNm en casos con estos reordenamientos. No obstante, no se conoce el papel de la expresión de C-MYC en MM.

7.6.1.1. Cambios numéricos: aneuploidía.

Otra característica de la genética del mieloma múltiple es la alta frecuencia con la que aparece la aneuploidía (Fonseca et al., 2004), es decir, ganancias y pérdidas de cromosomas enteros. Las trisomías más frecuentes son 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, y 21 y las monosomías más frecuentes son las de los cromosomas 13, 14, 16, y 22.

La prevalencia de la aneuploidía es independiente del estadio de la enfermedad. Globalmente, la aneuploidía segrega a los pacientes en cuatro subgrupos: hipodiploides, pseudodiploides, hiperdiploides y casi tetraploides. Estos grupos se definen por el número de cromosomas que presentan o en función del contenido de ADN.

Tabla 4. Grupos de mieloma definidos por la aneuploidía.

Grupo	Nº cromosomas	Índice contenido ADN
Hipodiploides	< 44	< 0.95
Pseudodiploides	45-47	0.95-1.05
Hiperdiploides	48-75	1.05-1.75
Hipotetraploides	> 75	> 1.75

Se observa que las alteraciones numéricas presentan patrones de asociación específicos (Fonseca et al., 2004). Los cariotipos hipotetraploides parecen ser duplicaciones 4n de alteraciones que aparecen frecuentemente en células con cariotipos pseudodiploides o hipodiploides. Es por esto que los cariotipos hipodiploides, pseudodiploides y los hipotetraploides se han clasificado juntos como cariotipos nohiperdiploides (NH). Estos mielomas NH se caracterizan por una alta prevalencia de translocaciones de IGH (casi el 85% de los casos) y la presencia de deleciones 13q.

Por otro lado, los cariotipos hiperdiploides (H) se asocian con ganancias de cromosomas específicos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, y 21 y presentan una menor prevalencia de translocaciones de IGH y reordenamientos cromosómicos estructurales.

7.6.1.2. Ganancias de 1q.

Las alteraciones en el cromosoma 1 son una de las alteraciones estructurales más frecuentes en la mayoría de las neoplasias hematológicas (Higgins and Fonseca, 2005) y aparece en el 50% de los casos de MM (Sawyer et al., 1995). Estudios realizados mediante CGH han demostrado que la ganancia/amplificación en 1q involucra de modo recurrente la región 1q21.

Estos reordenamientos en 1q pueden aparecer en forma de isocromosomas, amplificaciones o "jumping translocations". Se ha sugerido que las ganancias de 1q están relacionadas con un mal pronóstico y una progresión agresiva de la enfermedad.

El gen PDZK1 se localiza en 1q21 y se ha relacionado su ganancia y sobre-expresión con la resistencia a fármacos. También se han correlacionado los niveles de expresión del gen CSK1B, que juega un papel crucial en la progresión del ciclo celular, con los niveles de amplificación de 1q21.

7.6.2. Otros eventos oncogénicos en MM.

Además de las alteraciones genéticas como translocaciones y cambios numéricos, también se han observado mutaciones y deleciones en genes como FGFR3, genes RAS, PTEN y FAS. Generalmente estas alteraciones aparecen en la progresión de la enfermedad.

También se ha observado que la hipermetilación de promotores génicos es un evento frecuente en MM. Se ha observado hipermetilación de los genes p15, p16, DAPK, SOCS1 en el 75% (p15 y p16), 67% y 63% de los pacientes y líneas celulares de MM. Las proteínas p15 y p16 son reguladores del ciclo celular que está involucrado en la inhibición de la progresión de G1, la proteína codificada por DAPK regula la apoptosis inducida por interferón y las proteína SOCS1 parece estar involucrada en la vía JAK/STAT suprimiendo la señalización mediante IL-6.

7.6.3. Perfiles de expresión génica en MM.

Han sido numerosos los estudios de perfiles de expresión génica que se han realizado en MM. El primer estudio de microarrays en mieloma identificó cuatro subgrupos de mielomas (Zhan et al., 2002), de MM1 a MM4, y encontraron correlaciones de los PEG entre unos subgrupos específicos y las CP normales, los perfiles de GMSI con el grupo MM1 y líneas celulares con el MM4.

Además de esto, en este estudio se encontró una correlación entre el PEG de determinados genes y las translocaciones de Ig, así como, describieron un grupo de genes que discriminan entre las células de MM y las CP normales.

En otros estudios, también han comparado la expresión de CP normales con las CP de mieloma, utilizando tanto arrays de ADNc u oligonucleótidos, y han propuesto genes sobre-expresados como nuevas dianas terapéuticas. Posteriormente, se ha estudiado la correlación entre los cuatro grupos de MM descritos anteriormente y los diferentes estadios de diferenciación de células B (las células B de amígdala, CP de amígdala y CP de médula ósea) (Zhan et al., 2003).

En otro estudio se realizaron comparaciones los PEG de pacientes con lesiones óseas y de pacientes sin lesiones óseas en el momento del diagnóstico, demostrando que solo había cuatro genes sobre-expresados diferencialmente en los pacientes con lesiones, y entre ellos encontraron el gen DKK1 que está asociado a la formación de estas lesiones.

Hay estudios que han intentado correlacionar los PEG con las ganancias y pérdidas de cromosomas detectadas mediante FISH. Se ha observado que la mayoría de los genes con la expresión alterada en el cromosoma 13, presentaban una represión de la expresión. También, han realizado análisis que han estudiado los PEG de determinadas translocaciones o que han intentado clasificar los pacientes en función de las translocaciones. Estos estudios mediante el análisis de PEG están siendo cada vez más numerosos en MM, y muchos también estudian el efecto de distintos medicamentos en líneas celulares.

7.6.4. La expresión de ciclinas D es un evento temprano en el desarrollo de MM.

Se han propuesto dos vías oncogénicas en MM y en GMSI: una vía NH, asociada con una alta prevalencia de translocaciones de IGH y la vía H que esta asociada con la presencia de trisomías.

Diferentes estudios de PEG han mostrado que la expresión de ARNm CCND1, CCND2 y CCND3 en pacientes con GMSI y MM es superior a la de CP normales. Recientemente, se ha demostrado que la mayoría de las GMSI y MM desregulan alguna de las ciclinas D. Al menos un 25% de los casos desregula las ciclinas mediante translocación directa de

los genes CCND1 o CCND3 con los genes de Ig, o mediante translocación de los genes MAF con las Ig que da lugar a las expresión de CCND2.

Además, aunque no se conoce bien el mecanismo, parece que la mayoría de los mielomas con t(4;14) también muestran una expresión de CCND2 aumentada. El 40% de los tumores expresa CCND1 y la mayoría son mielomas H que no presentan la t(11,14). También, se han observado casos que expresan CCND2 en ausencia de translocaciones y solamente un 2% de los casos no expresan ninguna de las tres ciclinas D.

Parece que esta desregulación de las ciclinas D en GMSI y MM, por ambos mecanismos, es un evento patogénico temprano y de unificación, si no iniciador del MM ya que parece que confiere la capacidad de responder mejor a estímulos de proliferación a las células. La expresión de una de las ciclinas D facilitaría la activación de CDK4 o CDK6, que fosforila a RB, liberando a E2F, lo cual permitiría la progresión de la fase G1 a S del ciclo celular

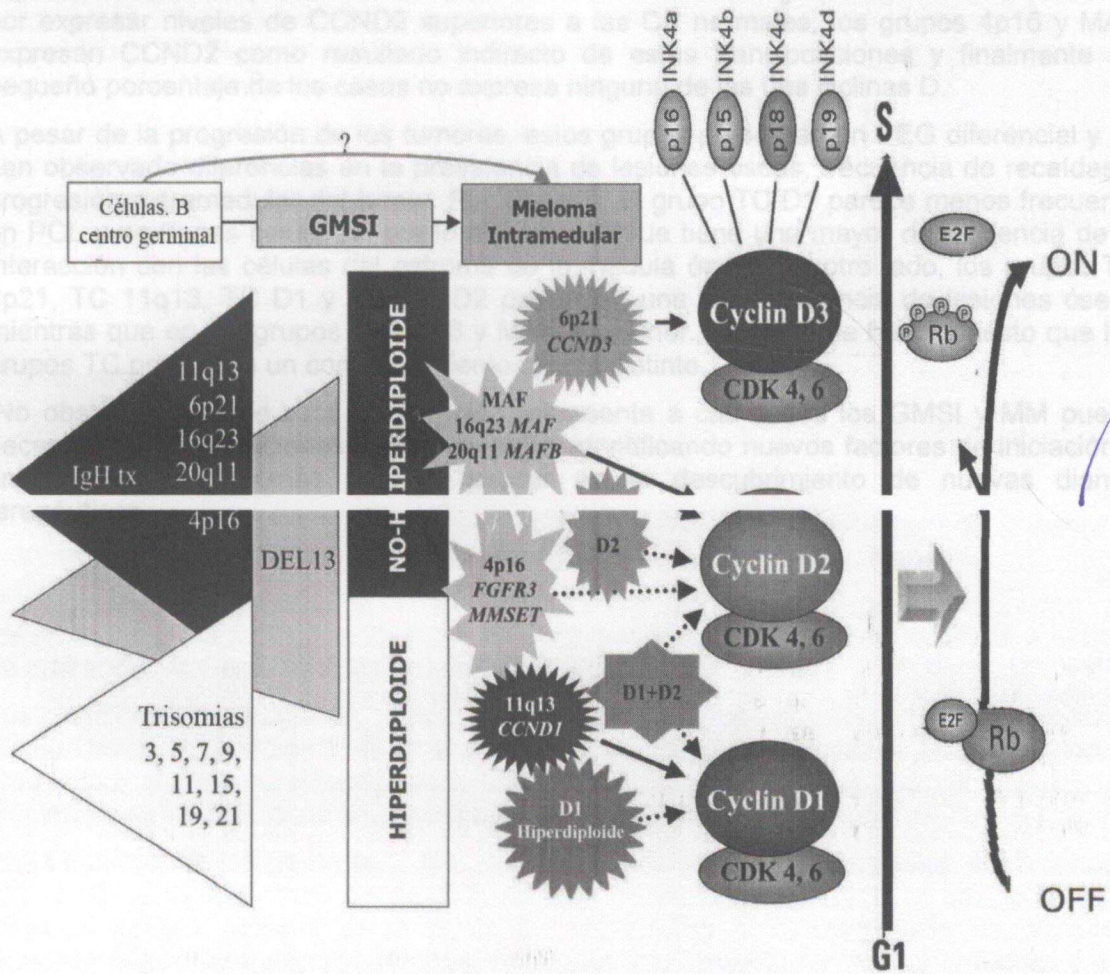


Figura 2. Eventos oncogénicos en MM. Los eventos oncogénicos más tempranos parecen involucrar tres vías que se superponen y que probablemente ocurran en las células B del centro germinal. Además de las vías parcialmente superpuestas de mielomas NH o H, la delección del cromosoma 13 puede aparecer en ambos grupos, aunque parece que la

prevalencia de q13 es mayor en los mielomas NH. Todas estas alteraciones conducen a la desregulación de una de las ciclinas D por diferentes mecanismos, lo cual permite una clasificación basada en las vías oncogénicas implicadas en la desregulación de una de las ciclinas D. La expresión de las ciclinas D activa las proteínas CDK4 ó 6 lo cual permite la progresión de la fase G1 a S del ciclo celular. **Figura tomada y modificada de Bergsagel & Kuehl 2005 y Bergsagel et al. 2005.**

Recientemente el análisis supervisado de PEG ha mostrado la base para una clasificación molecular del MM. De este modo se ha propuesto una clasificación que integra todos estos datos denominada TC (translocación/ciclina D). Brevemente, los tumores se dividen en ocho grupos TC: 11q13, 6p21, 4p16, MAF, D1, D1+D2, D2, y NONE.

Los tumores de los grupos 11q13 y 6p21 expresan niveles altos de CCND1 y CCND3 como resultado de la translocación con Ig; los tumores D1 expresan ectópicamente niveles moderados de CCND1, y no presentan la t(11;14); el grupo D1+D2 además de expresar CCND1 expresa niveles moderados de CCND2; el grupo TC D2 se caracteriza por expresar niveles de CCND2 superiores a las CP normales; los grupos 4p16 y MAF expresan CCND2 como resultado indirecto de estas translocaciones y finalmente un pequeño porcentaje de los casos no expresa ninguna de las tres ciclinas D.

A pesar de la progresión de los tumores, estos grupos presentan un PEG diferencial y se han observado diferencias en la prevalencia de lesiones óseas, frecuencia de recaídas y progresión extramedular del tumor. Por ejemplo, el grupo TC D1 parece menos frecuente en PCL y en líneas celulares, por lo que parece que tiene una mayor dependencia de la interacción con las células del estroma de la medula ósea. Por otro lado, los grupos TC 6p21, TC 11q13, TC D1 y TC D1+D2 presentan una alta frecuencia de lesiones óseas mientras que en los grupos TC 4p16 y MAF es menor. También se ha propuesto que los grupos TC presentan un comportamiento clínico distinto.

No obstante, aunque esta clasificación representa a casi todos los GMSI y MM puede necesitar de modificaciones según se vayan identificando nuevos factores de iniciación y progresión, que además podrían ayudar en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

8 ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

8.1 Evaluación inicial

La gammapatía monoclonal de importancia indeterminada o el mieloma indolente, deben ser claramente distinguidos del mieloma progresivo. Todo paciente con enfermedad avanzada o sintomática debe recibir quimioterapia. El tratamiento debe estar dirigido hacia la reducción de la carga que representan las células tumorales y revertir cualquier complicación de la enfermedad como insuficiencia renal, hipercalemia infección, e hiperviscosidad con el manejo médico apropiado.

Las células de mieloma pueden encontrarse en la sangre de los pacientes con mieloma en todas las etapas de la enfermedad. Por esta razón, cuando se recomienda administrar tratamiento, se deberá considerar la quimioterapia sistémica para todos aquellos pacientes sintomáticos con neoplasias de células plasmáticas. Los pacientes con gammapatía monoclonal de importancia no determinada o con mieloma indolente asintomático no requieren tratamiento inmediato, pero debe vigilárseles de cerca en busca de signos que evidencien la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con proteína M en el suero, la orina o ambos se deben evaluar de la siguiente manera:

1. Medición y seguimiento de la proteína M sérica mediante electroforesis del suero. Ensayos específicos de nefelometría inmunoglobulínica.
2. cantidad de cadenas ligeras de la proteína M excretadas en la orina cada 24 horas.
3. Identificación la cadena pesada y ligera de la proteína M mediante inmunofijación.
4. Medición de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, y los conteos diferenciales.
5. Determinar el porcentaje de células plasmáticas medulares.
6. Tomar aspiraciones de una lesión osteolítica solitaria, de tumores extramedulares, o ganglios linfáticos para determinar si son plasmacitomas.
7. medición de la función renal con creatinina sérica y una depuración de creatinina. La electroforesis de proteína úrica concentrada es de mucha ayuda a la hora de diferenciar las lesiones glomerulares de las tubulares.

Las lesiones glomerulares, tales como aquéllas que resultan de los depósitos glomerulares de amiloide o de la enfermedad de depósitos de cadena ligera, dan como resultado el escape no selectivo de todas las proteínas séricas hacia la orina; el patrón de electroforesis de esta orina se asemeja al patrón sérico.

En la mayoría de los pacientes, los glomérulos funcionan con normalidad, permitiéndole sólo a aquellas proteínas de peso molecular pequeño, tales como la albúmina y las cadenas ligeras, filtrarse en la orina. En los túbulos la concentración de proteínas aumenta según se reabsorbe el agua. Esto lleva a la precipitación de las proteínas y a la formación de cilindros tubulares, los cuales podrían ocasionar daños a las células tubulares. Con las lesiones tubulares, el patrón típico de electroforesis muestra un máximo de albúmina pequeño y un máximo de cadena ligera más grande en la región globulina; este patrón tubular es el que normalmente se encuentra en los pacientes con mieloma.

8. Medición de los niveles séricos de calcio, fosfatasa alcalina, LDH , crioglobulinas y viscosidad sérica. ✓
9. radiografías del cráneo, las costillas, las vértebras, la pelvis, la cintura escapular y los huesos largos. ✓
10. Realizar resonancia magnética para descartar compresión de la médula espinal . ✓
11. Si existe sospecha de amiloidosis, realizar aspiración de grasa abdominal subcutánea y el teñido de la biopsia de médula ósea en busca de amiloides son las formas más fáciles y seguras de confirmar el diagnóstico. ✓
12. medición de la albúmina sérica y la globulina beta-2 como factores de diagnóstico y pronostico por demas útiles e independientes. ✓

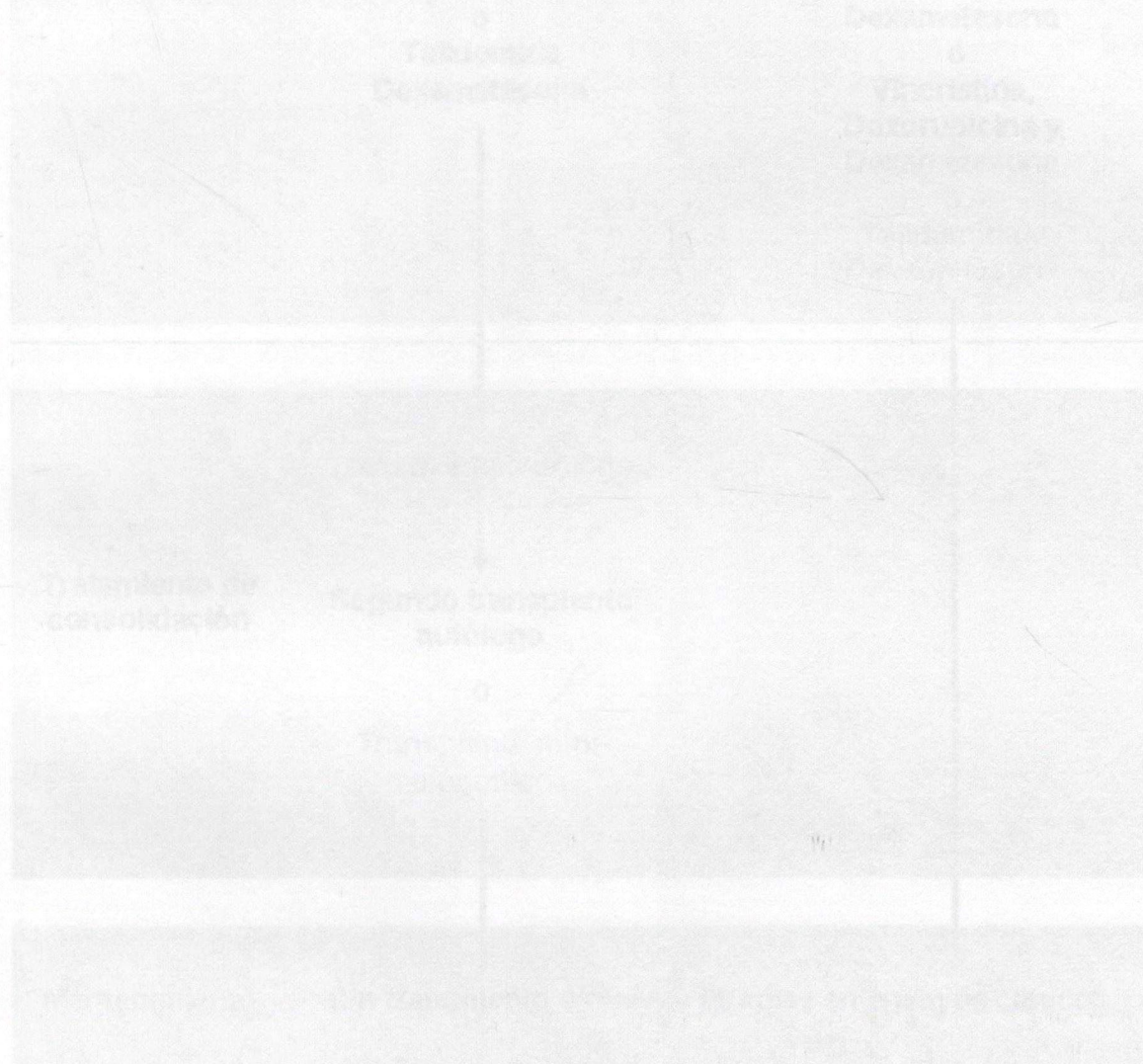


Figure 2. opciones terapéuticas (Dunn et al., 2003; Kyle and Palumbo, 2004).

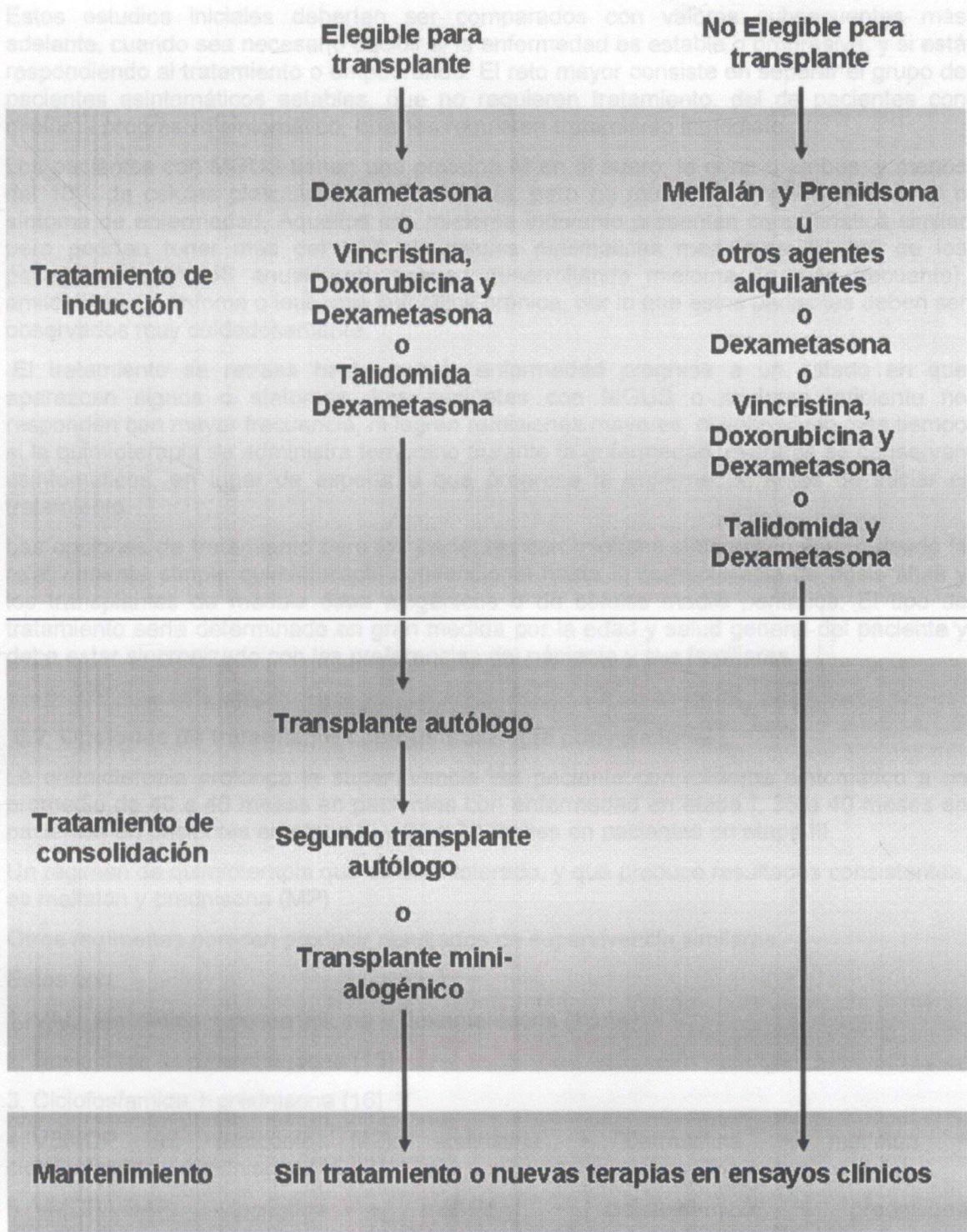


Figura 3 opciones terapéuticas (Durie et al., 2003; Kyle and Rajkumar, 2004).

Estos estudios iniciales deberían ser comparados con valores subsecuentes más adelante, cuando sea necesario decidir si la enfermedad es estable o progresiva, y si está respondiendo al tratamiento o empeorando. El reto mayor consiste en separar el grupo de pacientes asintomáticos estables, que no requieren tratamiento, del de pacientes con mieloma progresivo sintomático, quienes requieren tratamiento inmediato.

Los pacientes con MGUS tienen una proteína M en el suero, la orina o ambos, y menos del 10% de células plasmáticas en la médula, pero no muestran ninguna otra señal o síntoma de enfermedad. Aquellos con mieloma indolente presentan característica similar pero podrían tener más del 10% de células plasmáticas medulares. El 1% de los pacientes de MGUS anualmente acaban desarrollando mieloma (lo más frecuente), amiloidosis, un linfoma o leucemia linfocítica crónica, por lo que estos pacientes deben ser observados muy cuidadosamente.

El tratamiento se retrasa hasta que la enfermedad progrese a un estado en que aparezcan signos o síntomas. Los pacientes con MGUS o mieloma indolente no responden con mayor frecuencia, ni logran remisiones mayores, ni sobreviven más tiempo si la quimioterapia se administra temprano durante la enfermedad, mientras se conservan asintomáticos, en lugar de esperar a que progrese la enfermedad antes de iniciar el tratamiento.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con mieloma sintomático varían desde la relativamente simple quimioterapia convencional hasta la quimioterapia de dosis altas y los trasplantes de médula ósea alogénicos o de células madre periférica. El tipo de tratamiento sería determinado en gran medida por la edad y salud general del paciente y debe estar sincronizado con las preferencias del paciente y sus familiares.

8.2 Opciones de tratamiento con quimioterapia convencional

La quimioterapia prolonga la supervivencia del paciente con mieloma sintomático a un promedio de 40 a 46 meses en pacientes con enfermedad en etapa I, 35 a 40 meses en pacientes en etapa II, y 24 a 30 meses en pacientes en etapa III.

Un régimen de quimioterapia que es bien tolerado, y que produce resultados consistentes, es melfalán y prednisona (MP)

Otros regímenes parecen producir resultados de supervivencia similares.

Estos son:

1. VAD: vincristina + doxorubicina + dexametasona [13,14]
2. Dosis altas de dexametasona [15]
3. Ciclofosfamida + prednisona [16]
4. VBMCP (el protocolo M2): vincristina + carmustina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona [11,17]
5. VMCP/VBAP: vincristina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona alternándose con vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona [11,18]

Un estudio aleatorio doble ciego de pacientes con mieloma en etapa III mostró que una dosis intravenosa mensual de pamidronato reduce significativamente las fracturas patológicas, el dolor en los huesos, la compresión de la médula espinal y la necesidad de irradiación ósea (el grupo tratado presentó un 38% de problemas de tipo esquelético en comparación con 51% del grupo placebo después de 21 meses de terapia, $p=.015$).[19]

Además, aumentó la supervivencia (la supervivencia media fue de 21 meses en comparación con 14 meses) para aquellos pacientes que recibieron pamidronato y quimioterapia de segunda línea o mayor.

No existen pruebas determinantes de que ningún agente alquilante es superior a otro. Todas las dosis y programas estándar producen resultados equivalentes. Sin embargo, la absorción y el metabolismo de algunos agentes alquilantes merecen atención especial.

El melfalán es absorbido erráticamente en el tracto gastrointestinal y además la comida interfiere con esta absorción. Por lo tanto, el melfalán debe tomarse con el estómago vacío. La eliminación del melfalán del torrente sanguíneo se retrasa en aquellos pacientes con insuficiencia renal, lo cual conlleva un aumento de la nefrotoxicidad; la dosis inicial de melfalán se debe reducir en los pacientes cuyo nivel de creatinina sérica sea superior a 2.0 mg/dl. La repetición de dosis de melfalán tienden a crear una toxicidad hematológica acumulativa. Si una recuperación hematológica lenta obstaculiza la repetición del curso de melfalán en intervalos de 6 a 7 semanas, se debe considerar el cambiar a ciclofosfamida, la cual permite una recuperación medular más rápida.

El melfalán es absorbido de una manera tan errática, por lo tanto la dosis se debe aumentar hasta que se observe una ligera toxicidad hematológica o respuesta. En aquellos pacientes con función renal normal, la dosis inicial usual es 0.25 miligramos por kilogramo al día durante 4 días, repetida a las 4 ó 6 semanas. Si no se observa ninguna toxicidad hematológica o respuesta, la dosis se debe incrementar añadiendo entre 2 y 4 miligramos al día durante 4 días, y se debe realizar un conteo de sangre semanalmente. La dosis de melfalán se aumenta subsecuentemente hasta que se observe una ligera leucopenia o trombocitopenia, con recuperación entre 4 y 6 semanas.

La ciclofosfamida, a diferencia del melfalán, se absorbe muy bien y la eliminación del torrente sanguíneo no influye en su toxicidad. No es necesario reducir la dosis de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal. La ciclofosfamida es menos tóxica a la trombocitopenia que el melfalán, y se puede preferir a la hora del tratamiento de pacientes trombocitopénicos.

Las combinaciones de agentes alquilantes y prednisona, dados de manera simultánea o alternante, no han logrado demostrar ser superiores a la terapia con MP.

Un metaanálisis de estudios en los que se compararon melfalán más prednisona con combinaciones de fármacos concluyó que ambas formas de tratamiento poseían la misma eficacia.[12] Los pacientes con recaídas después de la terapia inicial con ciclofosfamida y prednisona, no tienen diferencia en cuanto a la supervivencia en general (un promedio de 17 meses).

Los pacientes con mieloma que responden al tratamiento muestran un descenso progresivo de la proteína M hasta alcanzar un punto estable; los tratamientos subsecuentes con dosis convencionales no conllevan ninguna mejora.

Esto ha llevado a los investigadores a preguntarse por cuánto tiempo debe de continuarse el tratamiento. Tres pruebas clínicas tomaron en consideración el papel que juegan las terapias de mantenimiento; ninguna encontró mejoría notable en el tiempo de supervivencia. En otro estudio se observó que la terapia de mantenimiento con MP prolongó la duración de la remisión inicial (31 meses) comparado con el tratamiento de no mantenimiento (23 meses). Sin embargo no se observó ningún efecto en la supervivencia general, porque la mayoría de los pacientes que recayeron en el grupo del estudio de no mantenimiento respondieron de nuevo a MP, mientras que los que se encontraban en mantenimiento con MP no respondieron a más tratamientos. La mayoría de los terapeutas

recomiendan continuar con la terapia de inducción durante al menos 12 meses. El grupo canadiense indica que se continúe con la quimioterapia de inducción siempre que la proteína M continúe decayendo; la terapia se puede interrumpir después de que la proteína M alcance un punto estable y permanezca estable durante 4 meses.

Se ha informado en varios estudios que la terapia de mantenimiento con interferón alfa prolonga la duración de la remisión inicial. Aunque el impacto del mantenimiento con interferón en casos libres de enfermedades y supervivencia ha variado de modo significativo entre los estudios.

Se llevó a cabo un meta análisis con 1543 pacientes tratados en 12 estudios y fueron asignados al azar para recibir mantenimiento con interferón y se observó que el mantenimiento con interferón estuvo asociado con una mejoría en la supervivencia libre de recaída (27% versus 19% a los 3 años, $p < 0.00001$) y una supervivencia general (12% probabilidad de reducción, $p = 0.04$). [32] Los efectos de toxicidad puede ser substancial y se debe sopesar contra el beneficio potencial de la duración de la respuesta.[33]

Las lesiones líticas de la espina deben ser irradiadas si están asociadas a un plasmacitoma extramedular (paraespinal), si existe destrucción dolorosa de un cuerpo vertebral, o si se obtiene evidencia de compresión del cordón espinal a través de una tomografía computarizada o un MRI.

El dolor de espalda causado por la osteoporosis y por fracturas de compresión pequeñas de las vertebrae responden mejor a la quimioterapia. La radiación a toda la columna vertebral o a los huesos largos para la osteoporosis difusa puede llevar a una supresión prolongada de hemopoyesis, y por tanto se recomienda sólo en raras ocasiones.[34] Los bifosfonatos resultan útiles para retardar o revertir la osteopenia que es tan común en los pacientes de mieloma.

8.3 Opciones de quimioterapia de alta dosis para el mieloma sintomático

El fracaso de la quimioterapia convencional para curar la enfermedad ha llevado a los investigadores a probar la eficacia de dosis mucho más altas de fármacos tales como el melfalán. El desarrollo de técnicas para cosechar células madre hemopoyéticas, ya sea de muestras medulares aspiradas o de la sangre periférica del paciente, y la infusión de estas células con el fin de promover la recuperación hemopoyética hizo posible que los investigadores pudieran probar grandes dosis de melfalán. De la experiencia adquirida mediante el tratamiento de miles de pacientes de esta forma, es posible sacar algunas conclusiones:

1. El riesgo de muerte temprana secundaria a toxicidad relacionada con el tratamiento ha sido reducido a menos de 5%. Ya no es necesario ingresar a los pacientes en un centro médico.
2. Las terapias con dosis altas deben ser reservadas para pacientes de mieloma que aún respondan a la quimioterapia. Los pacientes con mieloma refractario raramente logran una respuesta completa al tratamiento de dosis altas, y las respuestas normalmente son erráticas.
3. Después de un trasplante de médula ósea autólogo, se encogieron 84 pacientes al azar para recibir tratamiento de mantenimiento con interferón o no recibir tratamiento. El grupo bajo interferón tuvo un período mayor de supervivencia libre de

progresión (46 meses en lugar de 27, $p < 0.025$) y de supervivencia general (75% en lugar de 50%, $p < 0.01$).

4. se ha visto que los pacientes más jóvenes que gozan de mejores condiciones toleran mejor las altas dosis de quimioterapia que aquellos pacientes con condiciones más precarias.

En un estudio Frances se reclutaron 220 pacientes de mieloma con menos de 65 años de edad que no habían recibido tratamiento previo y los sometió a tratamiento con quimioterapia convencional en comparación con la terapia de dosis altas (140 miligramos de melfalán por metro cuadrado e irradiación corporal total de 8 Gy repartidas en 4 fracciones durante 4 días sin protector pulmonar, seguido de rescate de médula ósea autóloga). La supervivencia libre de enfermedad y La supervivencia mejoraron representativamente en el grupo de dosis alta (el índice estimado de supervivencia a 5 años fue del 52% comparado con el 12%; el índice estimado de supervivencia a 5 años libre de incidentes fue del 28% comparado con el 10%).

No obstante, las recaídas continúan ocurriendo a un ritmo constante, de manera que en 5 años sólo el 28% de los que recibieron terapia de dosis alta y el 10% de los que recibieron quimioterapia convencional no han recaído. La supervivencia libre de incidentes es significativamente mejor para el grupo de dosis altas ($p = 0.01$), pero no hay señales de disminución o de un punto de estabilidad en la tasa de recaídas que indique que alguno de estos paciente haya sido curado.

Aunque estos datos indiquen que la terapia mieloablativa con trasplante autólogo podría prolongar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple, con las opciones de dosis altas. Durante un estudio prospectivo aleatorio, 193 pacientes con mieloma múltiple recibieron trasplante autólogo de células madres después de una quimioterapia con dosis altas con o sin selección de CD34. A pesar de que la selección CD34 reduce la contaminación de las células de mieloma en las recopilaciones de células madres, no se observó una diferencia entre la supervivencia sin enfermedades o total.

Otro enfoque a la terapia de alta dosis ha sido el uso de 2 episodios secuenciales de terapia de alta dosis con soporte de células madres (trasplantes "tandem"). En un análisis retrospectivo de 1000 pacientes tratados en la Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, con terapia de altas dosis de melfalan con base en "tandem", la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento fue de aproximadamente de un 8% y la tasa de remisión fue de 44%. La supervivencia libre de complicaciones a 5 años fue de 25%. Los mejores resultados se presentaron en los grupos de pacientes que se consideró tenían un "riesgo favorable" en respuesta a la quimioterapia convencional (microglobulina baja en beta-2 e índices proteínicos C-reactivos; ausencia de anomalías en el cromosoma 13).

En un registro de 162 pacientes que recibieron trasplantes alogénicos de donantes fraternos compatibles, la tasa registrada de supervivencia general fue del 28% a 7 años. Las características favorables de pronóstico incluyeron carga tumoral baja, enfermedad que responde antes del trasplante y aplicación del trasplante después de terapia de primera línea. Muchos pacientes no son lo suficientemente jóvenes o saludables como para someterse a estas estrategias intensivas. Los trasplantes medulares alogénicos son demasiado arriesgados para ser considerados por la mayoría de los pacientes, pero la posibilidad de una reacción injerto-contra-mieloma potente y posiblemente curativa hace que este procedimiento sea atractivo. Se requieren más investigaciones para hacer los trasplantes alogénicos menos peligrosos, y también quizás para encontrar métodos que inicien una respuesta autoinmune a las células del mieloma.

Se está desarrollando el trasplante de células madres alogénicas no mieloablativas. Dichas estrategias apuntan a mantener la eficacia (llamada eficacia "injerto vs tumor" mientras se reduce la mortalidad relacionada con el trasplante) Informes iniciales indican que la enfermedad injerto vs tumor y la mortalidad relacionada con el trasplante, permanecen siendo un reto para este enfoque.

8.4 Pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

La administración de dosis elevadas de quimioterapia seguida de rescate con progenitores o autotrasplante constituye un componente esencial en el tratamiento de los pacientes con MM menores de 65 años. La consecución de la RC constituye el primer paso para alcanzar una SLP y una SG prolongadas.

Por otra parte, la sensibilidad al tratamiento inicial medida por la cuantía del componente monoclonal en el momento del trasplante es el factor que más influye en la consecución de la RC. Con el empleo de un tratamiento de inducción con quimioterapia convencional, la tasa de RC pre- y postrasplante es del 5-10% y del 35%, respectivamente, y la mediana de supervivencia de alrededor de 6 años. Por lo que se refiere a la incorporación de nuevos fármacos, la asociación de talidomida/dexametasona (TD), aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento de inducción pretrasplante, da lugar a menos de un 10% de RC pretrasplante y resulta un tratamiento subóptimo en pacientes con afección extramedular o con citogenética de mal pronóstico. De otro lado, el tratamiento de inducción con bortezomib/dexametasona da lugar a una tasa de RC pre- y postrasplante del 12 y 33%, respectivamente. Por tanto, aunque la administración de bortezomib puede contrarrestar, al menos en parte, el efecto negativo de la citogenética de mal pronóstico la tasa de RC postrasplante no es superior a la que se obtiene con la quimioterapia convencional y aún no se dispone de resultados a largo plazo. Los resultados más prometedores se obtienen con los denominados regímenes triples, como bortezomib/adriamicina/dexametasona (PAD) o bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD), con una tasa de RC pre- y postrasplante entre el 24 y el 35% y entre el 43 y el 46%, respectivamente.

La consolidación postrasplante constituye otro paso adelante. Recientemente se ha demostrado que la consolidación incrementa la tasa de RC y puede producir respuestas moleculares de larga duración. El tratamiento de mantenimiento con talidomida ha prolongado la SG en dos estudios. El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y bortezomib está siendo objeto de investigación en varios estudios prospectivos. Ambos parecen prolongar la SLP, en especial la lenalidomida. Sin embargo, en dos de estos estudios el número de segundas neoplasias ha sido superior en la rama de lenalidomida que en el brazo control.

Obviamente, se precisa un mayor seguimiento para establecer el papel de la lenalidomida y del bortezomib como tratamiento de mantenimiento. ✓

No cabe duda de que el tratamiento con un mayor potencial curativo en el MM es el trasplante alogénico. Sin embargo, dicho procedimiento conlleva una mortalidad relacionada con el procedimiento superior al 30% y la proporción de pacientes curados no excede del 15%. Con la introducción del trasplante alogénico de intensidad reducida la mortalidad relacionada con el procedimiento se ha situado entre el 15 y el 20% y la tasa de RC alrededor del 50%. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), aguda y crónica, son del 30 y el 60%, respectivamente.

El factor más importante asociado a una evolución favorable radica en alcanzar una baja masa tumoral pretrasplante. En este sentido, la práctica de un autotrasplante seguido de un trasplante con un acondicionamiento de intensidad reducida con el objetivo de obtener el máximo beneficio del efecto injerto contra mieloma se ha investigado en una serie de ensayos clínicos recientes con resultados contradictorios.

Resulta evidente que una investigación continua al objeto de mejorar la eficacia de los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, así como de estrategias peri- y postrasplante encaminadas a incrementar el efecto injerto contra mieloma, así como a disminuir la EICH, constituyen una prioridad.

8.5 Pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

En pacientes mayores de 65 años, o más jóvenes con comorbilidades, el tratamiento estándar ha consistido hasta hace pocos años en la asociación de melfalán (MP) y prednisona, o bien en regímenes basados en dexametasona. Sin embargo, la tasa de RC ha sido inferior al 5% y la mediana de supervivencia no ha superado los 3 años. Recientemente, se ha observado que la asociación de los denominados nuevos fármacos –talidomida, bortezomib y lenalidomida– al tratamiento con MP o dexametasona aumenta la eficacia de forma notable. Así, la asociación de MP-talidomida (MPT) da lugar a una mayor tasa de respuestas, así como a una SLP más prolongada que MP y, en algunos estudios, a una mayor SG.

En pacientes mayores de 75 años, la asociación de MPT con una dosis diaria de talidomida de 100 mg, en lugar de la habitual de 200 mg, fue superior a MP en tasa de respuestas, SLP y SG(50). El régimen MP se ha comparado también con MPV (MP-bortezomib). La combinación MPV ha sido superior a MP en tasa de respuestas (71 frente a 36%), tasa de RC (30 frente a 4%), SLP (24 frente a 16 meses) y SG a los 2 años (82 frente a 69%). Una actualización reciente de este último estudio demuestra que los resultados favorables a MPV se mantienen a largo plazo.

Los resultados preliminares de un estudio en el que se compara la eficacia de MP frente a MPR (MP-lenalidomida) y MPR seguido de mantenimiento con lenalidomida muestran que MPR es superior a MP en tasa de respuestas y que MPR seguido de mantenimiento es superior a los otros dos brazos terapéuticos en SLP, mientras que los resultados en cuanto a supervivencia de MP son similares a los que se obtienen con MPR.

La asociación TD es superior, en tasa de respuestas, a MP y a dexametasona. Sin embargo, las dosis elevadas de dexametasona provocan una elevada toxicidad y la asociación de TD es subóptima para los pacientes con citogenética de mal pronóstico y con plasmocitomas extramedulares. La administración de lenalidomida junto a una dosis semanal de 40 mg de dexametasona podría constituir otra opción terapéutica inicial para los pacientes con MM no candidatos a autotrasplante con una tasa de respuestas del 70%, incluyendo un 14% de RC.

En suma, resulta evidente que la asociación de un régimen clásico como MP o dexametasona junto a uno de los nuevos fármacos –talidomida, bortezomib o lenalidomida– debería constituir el tratamiento de elección para un paciente con MM no candidato a autotrasplante.

Por otra parte, las combinaciones con MP parecen ser superiores a las basadas en dexametasona. En cualquier caso, existe un amplio estudio internacional en el que se compara MPT frente a lenalidomida/dexametasona. En pacientes entre 65 y 75 años con enfermedad agresiva (plasmocitomas extramedulares, citogenética de mal pronóstico o insuficiencia renal) los regímenes basados en bortezomib parecen los más apropiados. En pacientes con neuropatía periférica se deberían evitar fármacos neurotóxicos como talidomida y bortezomib.

8.6 Tratamiento de los pacientes en recaída o resistentes

El tratamiento con talidomida como agente único produce una tasa de respuestas de alrededor del 30% en pacientes con MM en recaída o resistente. Los resultados a largo plazo del tratamiento con bortezomib presentan un 43% de respuestas, incluyendo un 9% de RC. La combinación de bortezomib con doxorubicina liposomal ha dado lugar a una SLP y una SG más prolongadas que el bortezomib solo. El tratamiento con lenalidomida sola produce un 25% de respuestas. Sin embargo, cuando la lenalidomida se combina con dexametasona, la tasa global de respuestas es de alrededor del 60%, incluyendo una tasa de RC del 15%. En estos estudios, la asociación de lenalidomida/dexametasona fue superior a dexametasona, no sólo en la tasa de respuestas, sino también en SLP (mediana: 11 frente a 5 meses) y SG (mediana: 29 frente a 20 meses).

La elección del tratamiento de rescate dependerá de los siguientes factores:

- 1) los componentes del tratamiento inicial
- 2) el grado y la duración de la respuesta (si un paciente recae fuera de tratamiento y la respuesta ha durado más de 2 años se debería efectuar un retratamiento con la opción inicial)
- 3) estado general y edad (pacientes de edad avanzada o con mal estado general se deberían tratar con regímenes poco tóxicos como ciclofosfamida/prednisona)
- 4) tipo de recaída (las recaídas agresivas se deberían tratar con regímenes basados en bortezomib, mientras que en las recaídas menos agresivas la primera opción podría consistir en lenalidomida/dexametasona)
- 5) en los pacientes con neuropatía periférica el tratamiento de elección es lenalidomida/dexametasona
- 6) en pacientes con recaída quimiosensible se debe considerar la posibilidad de intensificación con autotrasplante (si el paciente ya ha recibido un autotrasplante, la duración mínima de la respuesta para considerar un segundo autotrasplante de rescate debería ser de al menos dos años).

En el momento actual se están investigando una serie de fármacos nuevos. Entre ellos los más prometedores son la pomalidomida, un inmunomodulador (IMiD) que es activo incluso en pacientes resistentes a lenalidomida, el inhibidor de proteasoma carfilzomib, eficaz incluso en pacientes resistentes a bortezomib, así como los inhibidores de histona deacetilasa, SAHA y LBH 589. Desgraciadamente, excepto la pomalidomida y el carfilzomib, la mayoría de los fármacos nuevos han mostrado una eficacia limitada cuando se administran como agentes únicos. Una excelente estrategia consiste en administrar estos nuevos fármacos con combinaciones de eficacia bien establecida como bortezomib/dexametasona o lenalidomida/dexametasona en busca de un efecto sinérgico. De hecho, los resultados preliminares son prometedores.

Nueva generación de fármacos antimieloma

Fármacos inmunomoduladores

Pomalidomida

Inhibidores del proteosoma

Carfilzomib

NPI-0052

Inhibidores de histona deacetilasa

SAHA (vorinostat)

LBH 589 (panobinostat)

Anticuerpos monoclonales

Anti-IL6 (Centocor®)

Anti-CS1 (elotuzomab)

Inhibidores de mTOR

Temsirolimus

Otros

Tanespimicina

Perifosina

Plitidepsina (Aplidina®)

Jorumycina (Zalypsis®)

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas muy variable desde el punto de vista de su presentación clínica, las probable respuesta al tratamiento instaurado.

Esta neoplasia se caracteriza por la reserva de células plasmáticas malignas en la médula ósea, la secreción de inmunoglobulina monoclonal y la presencia de lesiones óseas.

A pesar de los numerosos desarrollos ejecutados en los últimos décadas en el tratamiento del mieloma esta patología continúa siendo una enfermedad incurable con una supervivencia media de 2-3 años.

Debemos entender que las alteraciones genéticas están virtualmente presentes en todos los mielomas. Estas alteraciones genéticas consisten en translocaciones cromosómicas, que implican a los genes de Ig y a un oncogén, además podríamos considerar las pérdidas y ganancias de cromosomas o regiones cromosómicas específicas, o como en la combinación de ambos tipos de alteraciones.

Cada vez se extiende el conocimiento sobre la función que juegan dichas translocaciones en el mieloma. Las ganancias o amplificaciones genómicas son eventos de especial interés si están asociados a sobreexpresión de un gen o algunos genes que están situados en esa región.

9. Gahrton J, O'Fallon M, et al. Plasma cell dyscrasia involving IgG and IgA immunoglobulin predicts survival independent of tumour size and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3362-3367.

10. Ghripp P, San Miguel J, Durá R, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3472-3483.

11. Hsi K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology* 2000;14:101-111.

12. Kato T, Tsukamoto E, Nishioke T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25:870-873.

13. Harousseau JL, Michot C, Aifai M, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): updated data from IFM 2005/05 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 15):Abstract 6505.

14. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2008;112:343A. Abstract 553.

15. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front Velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2006;112:Abstract 154.

17 Richardson P, Jagannath S, Raju N, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) as front-line therapy for patients with multiple myeloma (MM): preliminary results of a phase II study [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 187.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.

2. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a Workshop Report. *Cancer Res* 2004;64:1546–1558

3. Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002;43:1457–1463..

4. Hideshima T, Anderson KC. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. *Nat Rev Cancer* 2002;2:927–937.

5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21–33.

6. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11:1311–1315.

8. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489–491.

9. Greipp P, Lust J, O'Fallon M, et al. Plasma cell labeling index and B2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3382–3387.

10. Greipp P, San Miquel J, Durie B, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.

11. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology* 2000;14:101–111.

12. Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25:870–873.

13. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): updated data from IFM 2005/01 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 8505.

15. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2008;112:243a. Abstract 653.

16 Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front Velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2008;112:Abstract 158.

2003;78:34–8

17. Richardson P, Jagannath S, Raje N, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) as front-line therapy for patients with multiple myeloma (MM): preliminary results of a phase II study [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 187.
18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–2498.
19. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 trial. *Blood* 2006;108:2165–2172.
20. Zonder AJ, Crowley J, Hussein M, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose Dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 [abstract]. *Blood* 2007;110: Abstract 77.
21. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22:1282–1284.
22. Alexanian R, Barlogie B, Ventura G. Chemotherapy for resistant and relapsing multiple myeloma. *Eur J Haematol Suppl* 1989;51:140-4.
23. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-71. [Erratum, *N Engl J Med* 2000; 342:364.]
24. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, ET al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:34-9.
25. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765–81.
26. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59: 225–49.
27. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma v.2.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2009.
28. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. Highdose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348: 1875–83.
29. Femand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227–33.
30. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565–71.
31. Kumar S, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Response rate, durability of response, and survival after thalidomide therapy for relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:34–9.

OBJETIVOS GENERAL

1 Profundizar en un tema específica del área de hematología.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1 Revisión de la literatura medica sobre mieloma múltiple

2 reconocer el mieloma múltiple como entidad hematológica

3 ampliar el conocimiento académico sobre mieloma múltiple

4 revisar las diferentes temáticas desde el punto de vista genético, molecular del mieloma múltiple

5 conocer los medios diagnósticos, pronósticos y de tratamiento del mieloma multiple

Instituto Nacional de Cancerología



INC002275