

# Nuevos Conceptos de Mieloma Múltiple

Guillermo Conte L.

Sección de Hematología HCUCCh.

## RESUMEN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una paraproteína en el suero y/u orina. La gamopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal < 3 g/dl y una plasmocitosis en la médula ósea menor del 10 %. GMSI es más frecuente que el MM (prevalencia 3% en personas mayores de 70 años) y tiene un riesgo de progresión a MM de 1 % por año. Los criterios diagnóstico de MM han sido recientemente actualizados por el *International Myeloma Working Group*. La clasificación pronóstica de Durie y Salmon (1975), se está reemplazando por el sistema de etapificación Internacional (ISS) que ha sido validado en más de 10.000 pacientes y utiliza 2 parámetros de laboratorio : B2 microglobulina y el nivel de albúmina sérica. Factores favorables en el pronóstico de MM son: B2 microglobulina < 2.5 mg/L, proteína C reactiva < 4.0 mg/dl, índice de marcación de células plasmáticas < 1 % y ausencia de defectos del cromosoma 13. El MM es una enfermedad incurable y el tratamiento está indicado en los casos sintomáticos. En primer lugar debe plantearse si es candidato o no al trasplante de médula ósea autólogo (TMO). El TMO autólogo doble prolonga la sobrevida global y tiempo libre de enfermedad, si se compara con el TMO único, especialmente para los que no entraron en remisión después del primer trasplante. En aquellos pacientes que no son candidatos al TMO y de mayor edad, la indicación sigue siendo Melfalán – Prednisona. Recientes estudios demuestran mayores índices de remisión total y parcial con la combinación de Melfalán, Prednisona y Talidomida. Dentro del tratamiento es también importante la terapia de sostén ( bifosfonatos, eritropoyetina).

## SUMMARY

*Multiple Myeloma (MM) is a disease characterized by a clonal proliferation of plasmatic cells and the presence of a monoclonal protein in the serum or urine. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein <3 g/dl and bone marrow plasma cells <10 %. MGUS is more frequent than MM (3 % in >70 year-old) and has a risk of progression to MM of 1 % per year. The diagnostic criteria of MM have been recently updated by the International Myeloma Working Group. The Durie-Salmon staging system (1975) is being replaced by the International Staging System (ISS) that has been proved in more than 10.000 patients and uses 2 laboratory parameters: B2 microglobulin and albumin. Positive prognostic factors in MM are: B2 microglobulin <2.5 mg/L, protein C reactive <4.0 mg/dl, Labeling Index of plasmatic cells <1 % and absence of deletion of chromosome 13. MM is an incurable disease and its treatment is indicated in the symptomatic patients. First we must determine if the patient is a candidate of autologous bone marrow transplantation (BMT). Tandem autologous BMT prolongs global survival and event-free survival time, if it is compared with single BMT, especially for those who did not enter complete remission after first transplant. In those patients who are not candidates for autologous BMT, the indication continues being Melphalan - Prednisone. Recent studies demonstrate better response with the combination of Melphalan, Prednisone and Thalidomida. Supportive care is also important (biphosphonates, erythropoietin).*

Recibido 07/07/2006

**E**l Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una paraproteína en el suero y/u orina.

El MM puede ser asintomático por lo que debe diferenciarse de la Gamopatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI). Esta última condición es bastante más frecuente que el mieloma, con una prevalencia estimada de 3% de las personas mayores de 70 años. En afroamericanos, la frecuencia es 3 veces mayor que en la raza blanca.

La Gamopatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal  $< 3$  g/dl y una plasmocitosis en la médula ósea menor del 10%. El MM asintomático o acomodaticio que constituye el 15% de los nuevos casos de MM (smoldering) tiene una proteína monoclonal  $> 3$  g/dl y una plasmocitosis en la médula ósea  $> 10$  %, pero en ambos casos con ausencia de anemia, hipercalcemia, lesiones líticas óseas e insuficiencia renal secundaria.

El riesgo de progresión a MM o enfermedades relacionadas de la GMSI es de 1% por año, lo que llega a 15 – 25% en un período de 10 a 20 años o más, sin llegar a disminuir este porcentaje nunca, excepto por otras causas de muerte.

Este riesgo es menor si la gamopatía es IgG que IgA o IgM y si la proteína monoclonal es  $< 1.5$  g %. En el caso de un mieloma asintomático la progresión es de 10 – 20% por año, siendo el tiempo de progresión promedio de 3 – 4 años. Se ha determinado que éste es menor en la medida que la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea es mayor.

En base a esta probable evolución y en consideración a que la detección de estos cuadros clínicos es efectuada, en general, por el médico general o internista, ya sea como una hiperproteinemia en un perfil bioquímico o una probable gamopatía monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas o de orina, es de interés destacar la necesidad del segui-

miento de estos pacientes. En el caso de la GMSI, dependiendo del riesgo, se considera cada 6 meses y luego anual o cada 2 años en forma indefinida y si se tratara de un mieloma asintomático, requiere controles mínimos cada 3 ó 4 meses. En este último caso es posible que el uso de la resonancia nuclear magnética pudiera detectar precozmente el compromiso óseo dejando de ser asintomático.

International Myeloma Working Group ha considerado como requisitos para definir un mieloma múltiple sintomático lo siguiente:

**A:**  $> 10$  % de células plasmáticas en la médula ósea o biopsia de tejido.

**B:** Una proteína monoclonal en suero u orina.

**C:** Presencia de daño en órganos terminales. Se considera daño en órganos terminales “CRAB”:

“**C**”: Hipercalcemia: Ca sérico  $> 0.25$  m mol/L (1 mg/dl) sobre el límite normal o  $> 2.75$  m mol/L (11 mg/dl).

“**R**”: Insuficiencia renal: creatinina sérica  $> 173$  m mol/L (1.96 mg/dl).

“**A**”: Anemia Hb 2 g/dl bajo límite normal o Hb  $< 10$  g %.

“**B**”: Lesiones óseas: líticas u osteopenia con fracturas de compresión.

OTROS: Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes ( $> 2$  episodios en 12 meses).

La incidencia de MM reportada varía de 0.2 a 5.1 casos x 100.000 habitantes – año. En Chile no existen estudios sobre la epidemiología del mieloma. En la actualidad está en curso un estudio epidemiológico entre 1998 - 2002 con participación de International Myeloma Foundation, grupo PANDA del Ministerio de Salud, la Universidad de Chile y la Universidad Austral.

La clasificación pronóstica de Durie y Salmon (1975) que se basa en la masa tumoral, se está reemplazando por el sistema de etapificación Internacional (ISS) que ha sido validado en más de 10.000 pacientes y utiliza 2 parámetros de laboratorio: B2 microglobulina y el nivel de albúmina sérica. Distingue 3 etapas con diferente sobrevida:

**Etapia I:** B2M < 3,5 mg/L y albúmina sérica > 3,5 g/dl  
Sobrevida media 62 meses

**Etapia II:** ni I ni III  
Sobrevida media 44 meses

**Etapia III:** B2M > 5,5 mg/L  
Sobrevida media 29 meses

Se han demostrado parámetros de laboratorio favorables en el pronóstico de mieloma múltiple: B2 microglobulina < 2,5 mg/L, proteína C reactiva < 4,0 mg/dl, índice de marcación de células plasmáticas < 1 %, ausencia de defectos del cromosoma 13 y fase de *plateau* inicial de larga duración y la presencia de una enfermedad quimiosensible.

La etiología del MM es aún desconocida. Existen factores de riesgo como la raza, el sexo, la radiación y agentes químicos. La exposición a pesticidas como dioxina aumenta el riesgo de mieloma 3 – 4 veces más. Existen algunas comunicaciones que lo asocian a virus como el HHV-8 y SV40, sin llegar a confirmarse.

En la patogénesis del mieloma múltiple que incluye la GMSI y el MM asintomático se ha determinado que translocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32, inician y mantienen el clon proliferativo, lo que se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3 llegando a constituir una clasificación pronóstica, donde el perfil genético juega un rol de importancia.

En la progresión de la enfermedad caracterizada por una inestabilidad genética se suman eventos, como la mutación de ras, metilación de p16, alteraciones del oncogen myc, translocaciones secundarias, mutación de p53 y alteraciones del microambiente. Éstas son inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de Il 6 y VEGF, aumento del receptor del activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina.

El tratamiento del mieloma múltiple está indicado en el MM sintomático; sin embargo, en aquellos casos asintomáticos con 1 lesión lítica deben ser tratados. Existe la duda si una RNM anormal en un MM asintomático debe ser motivo para iniciar la terapéutica.

El mieloma múltiple en la actualidad es una enfermedad incurable, pero un adecuado tratamiento la transforma en una enfermedad crónica que permite pasar de una sobrevida menor de 6 meses sin tratamiento a 3 a 5 años o más.

Ante un paciente con MM sintomático debe plantearse en primer lugar si es candidato o no al Transplante de Médula Ósea autólogo (TMO). Si es candidato se inicia una quimioterapia de inducción con agentes no alquilantes por 4 ciclos: VAD (Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona) o Dexametasona; un reciente reporte demuestra que el uso de Talidomida – Dexametasona logra mejores respuestas. Luego se procede a la recolección de *stem cell* y quimioterapia, la más utilizada es Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> y rescate con células progenitoras. El paciente puede recibir uno o dos TMO (tandem) especialmente si no se logra la remisión completa en un período corto de tiempo sin esperar la recaída. El TMO autólogo doble prolonga la sobrevida global y tiempo libre de enfermedad, si se compara con el TMO único, especialmente para los que no entraron en remisión después del primero de ellos. Este tratamiento en pacientes de alto riesgo (altos niveles de B2 microglobulina y delección del cromosoma 13) ha mejorado los resultados. En la actualidad

al tener un donante compatible se estudia la posibilidad de que en forma posterior a un autotransplante de médula ósea se efectúe un transplante alogénico con régimen condicionante reducido. El TMO con régimen de condicionamiento reducido no ha sido de beneficio en pacientes muy tratados previamente o con enfermedad progresiva.

En aquellos pacientes que no son candidatos al TMO y de mayor edad, la indicación sigue siendo Melfalán – Prednisona, aunque el uso de Melfalán – Dexametasona determina mayores respuestas, pero con mayor morbilidad. Recientes estudios demuestran mayores índices de remisión total y parcial con la combinación de Melfalán, Prednisona y Talidomida.

El uso de Talidomida, Dexametasona, VAD (Vincristina, Adriamicina, Dexametasona), Bortezomid + Talidomida, Lenalidomida + Dexametasona, Ciclofosfamida + Talidomida + Dexametasona, son alternativas que combinan diferentes vías apoptóticas donde se suman drogas

convencionales y nuevas que están en desarrollo como tratamiento inicial en pacientes refractarios o en recaída.

Dentro del tratamiento es importante la terapia de sostén. El desequilibrio de una actividad osteoclástica aumentada asociada a una inhibición de la función del osteoblasto lleva a la aparición de lesiones líticas. El uso de bifosfonatos, destacando el pamidronato y el zoledronato han demostrado su eficacia en el control y prevención de la hipercalcemia y lesiones óseas.

El uso de eritropoyetina recombinante ha permitido en estos pacientes elevar sus niveles de Hb sobre 10 g% logrando una mejor calidad de vida en pacientes con anemia sintomática durante la quimioterapia.

Otros aspectos a considerar en estos pacientes es la prevención y tratamiento de infecciones, la insuficiencia renal y ocasionalmente el síndrome de hiperviscosidad.

## REFERENCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
2. San Miguel JF, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 569-83.
3. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-20.
4. Flores C, Conte G, Fardella P, Araos D, Alfaro J, Aravena P, Gonzalez N, Larrondo M. Autologous transplant (AT) with peripheral-blood stem-cell rescue for multiple myeloma. A clinical experience. *Rev Med Chile* 2005; 133: 887-93.
5. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
6. Stewart AK, Fonseca R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6339-43.
7. Anderson KC. The role of immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2003; 40 (Suppl 4): 23-32.