

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**USO DE BORTEZOMIB, TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA, COMO TERAPIA DE PRIMERA
LÍNEA EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE RECIENTE DIAGNÓSTICO.
CENTRO MÉDICO ISSEMYM. ARTURO MONTIEL ROJAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

M.C. MARCO ULISES ALBARRÁN SEGURA

DIRECTORES DE TESIS

E. en Hema. MAURICIO ALEJANDRO GARCIA VAZQUEZ

Dr. en Hum. ARTURO GARCÍA RILLO

REVISORES DE TESIS

M. en I.C. HECTOR L. OCAÑA SERVÍN

Ph. D. JAVIER JAIMES GARCÍA

Dra.. en I.M. BEATRIZ ELINA MARTÍNEZ CARRILLO

Toluca Estado de México, 5 de diciembre de 2012

USING BORTEZOMIB, THALIDOMIDE, DEXAMETHASONE, AS FIRST-LINE THERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY MULTIPLE MYELOMA DIAGNOSIS.

Background: The Multiple Myeloma (MM) is a hematologic malignancy characterized by uncontrolled clonal proliferation as Plasmatic cells, which produce the monoclonal protein. The Myeloma Multiple lesions may condition, renal failure, hypercalcemia, hyperviscosity syndrome, immunodeficiency, which is aggravated by the treatment regimens, offered in this disease. According to the most commonly used prognostic scales worldwide overall survival expected in the best case is 4 years, which may be lower in cases of advanced stages of the disease. In most cases, the disease is incurable and patients end up complicating infectious processes that influence the patient's death.

This study evaluates the responses observed for a new therapeutic approach which is with Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (BTD) for patients with newly diagnosed Multiple Myeloma.

Methods: This study included 14 patients with newly diagnosed type monoclonal gammopathy of Multiple Myeloma, to provide treatment with Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone without previously receiving treatment for (MM).

Treatment was initiated with the following scheme: Bortezomib 1.3mg/m² day cycle 1, 4, 8, 11, Dexamethasone 40mg/m² day cycle 1, 4,8,11 and Thalidomide 100-200mg continuum according to tolerance, applying a total of 8 cycles.

The primary point is to assess the response rate obtained with this scheme.

Results: Of the 14 patients, only 13 were included in the analysis, since one died after the 1st cycle of chemotherapy. Of the 13 patients analyzed (92.86%) none had stable disease or disease progression, 4 patients (30.76%) achieved complete strict response, and another 4 complete response, the remaining 5 had a very good partial response (38.46%).

The most common side effects were, neuropathy, respiratory tract infection.

Conclusions: The scheme Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone treatment is acceptable and has a higher efficacy than other schemes with a suitable tolerance in most patients.

Keywords. Multiple Myeloma (MM), Bortezomib Thalidomide Dexamethasone (BTD)

INDICE

MARCO TEORICO	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVO GENERAL	18
OBETIVOS ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
UNIVERSO DE TRABAJO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIÓN	39
REFERENCIAS	42

MARCO TEÓRICO

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia maligna hematológica caracterizada por una proliferación clonal no controlada de células plasmáticas, las cuales producen una paraproteína monoclonal. El Mieloma Múltiple puede condicionar lesiones líticas, falla renal, hipercalcemia, Síndrome de Hiperviscosidad y una inmunodeficiencia, la cual es agravada por los esquemas terapéuticos ofrecidos en esta enfermedad. Según las escalas pronósticas más utilizadas a nivel mundial, la supervivencia global esperada en el mejor de los casos es de 4 años, la cual puede ser menor en los casos de estadios avanzados de la enfermedad. En la mayoría de las ocasiones, esta enfermedad es incurable y los pacientes terminan complicándose con procesos infecciosos que condicionan la muerte al enfermo.

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación de las ojivas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. El mieloma se ha observado con más frecuencia de la esperada entre campesinos, carpinteros, curtidores de piel y los que tienen contacto con productos del petróleo. En los individuos con mieloma se han observado diversas alteraciones cromosómicas que tienen importancia pronóstica. Deleciones de 13q 14; deleciones de 17p 13 y translocaciones t (11; 14) (q13; q32) y t(4; 14) (p16; q32); además, existe evidencia contundente que demuestra que los errores en la recombinación en el cambio de clases (que es el mecanismo genético para cambiar el isotipo de cadena pesada del anticuerpo) tienen que ver en el proceso de transformación. Sin embargo, todavía no se conoce la vía patogénica molecular común.

Es probable que el episodio neoplásico en el mieloma tenga que ver con células que están en una etapa anterior de diferenciación de linfocitos B que la célula plasmática. Es posible que la interleucina (IL)-6 impulse la proliferación de células de mieloma. Sigue siendo difícil distinguir entre células plasmáticas benignas y malignas con base en criterios morfológicos, salvo en algunos casos.

En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 20,180 casos de mieloma, y 10,650 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 70 años, es un proceso infrecuente por debajo de los 40 años. Afecta un poco más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. El mieloma representa alrededor del 1% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33% en personas de raza negra.

La incidencia del mieloma alcanza su máximo en los estadounidenses de raza negra y habitantes de las islas del pacífico; la cifra es intermedia en europeos y sujetos de raza blanca estadounidenses y mínima en países en desarrollo, incluidos los de Asia. La mayor incidencia en países más desarrollados puede ser consecuencia de una combinación de esperanza más larga de vida y vigilancia médica más frecuente. La incidencia de mieloma múltiple en otros grupos étnicos como hawaianos, latinos, mujeres de origen hispano, indios estadounidenses de Nuevo México y nativos de Alaska es mayor en comparación con estadounidenses de raza blanca en la misma área geográfica.

Las poblaciones china y japonesa tienen mayor incidencia que las de raza blanca. En la región del Mediterráneo prevalece la enfermedad inmunoproliferativa de

intestino delgado con enfermedad de cadenas pesadas α . A pesar de las diferencias en la prevalencia, las características, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de mieloma son similares en todo el mundo.

Las células del mieloma múltiple (MM) se unen por medio de moléculas de adhesión en la superficie, a células de estroma de médula ósea y la matriz extracelular o que incita la proliferación de células de MM y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea. Estos efectos son causados por la unión directa con células MM y células de estroma de la médula ósea, y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento tipo insulina (IGF-1), factor de crecimiento endotelial vascular y el derivado de células de estroma.

Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma y aparecen en cerca del 70% de los casos. En general el dolor abarca la espalda y las costillas, a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma se desencadena con los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma las ocasiona la proliferación de células tumorales y la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos que son sintetizados por las células del mieloma.

Las lesiones óseas son de naturaleza lítica y rara vez se acompañan de formación osteoblástica de hueso nuevo debido a que es suprimida por la proteína de dickhoff-1 (DKK-1) producidas por las células del mieloma. Por lo tanto, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples.

La osteolisis provoca una cuantiosa movilización de calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de la hipercalcemia aguda y crónica. Las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta el punto de aparecer tumoraciones palpables, en especial en el cráneo, las clavículas y el esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal.

El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con MM es la predisposición a las infecciones bacterianas. Las más habituales son la neumonía y la pielonefritis, y los microorganismos patógenos más habituales son: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gram negativas en el aparato urinario. En cerca del 25% de los pacientes, las primeras manifestaciones son las infecciones recidivantes, y más del 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad.

Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con MM tienen hipogammaglobulinemia difusa si se excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladores circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales.

En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen con más rapidez de la normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente con su concentración sérica. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 al 16% en lugar del 2% normal. Estos pacientes

tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, en especial frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas.

La mayor parte de las pruebas utilizadas para medir la función de los linfocitos T son normales en el mieloma, pero puede haber un descenso de un subgrupo de linfocitos CD4+. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la emigración leucocítica es más lenta de lo normal en los individuos con mieloma, quizá como resultado de algún producto del tumor. También, hay varias anomalías en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los individuos con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Hay muchos factores que la favorecen. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas, uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor, uso de medios de contraste yodados para estudios de imágenes, bifosfonatos y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. Sin embargo, son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. En condiciones normales, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los tubulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o, en forma indirecta, por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares.

La proteinuria no se acompaña de hipertensión y casi todas las proteínas son de cadenas ligeras. En general la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva. Los individuos con mieloma tienen también un menor desequilibrio aniónico porque el componente M es catiónico e induce a la retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatremia que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas. La disfunción renal causada por la enfermedad de depósito de cadenas ligeras, la nefropatía por cilindros de las mismas cadenas y la amiloidosis son en parte reversibles con tratamiento eficaz.

Los individuos con mieloma si se deshidratan, son susceptibles a presentar insuficiencia renal aguda.

Cerca del 80% de los pacientes con mieloma padece anemia normocítica y normocrómica. Por lo general es secundaria a la sustitución de la médula sana por las células neoplásicas cada vez más abundantes, a la inhibición de la hematopoyesis por factores elaborados por el tumor y, a la reducción de la producción renal de eritropoyetina. Además, puede haber ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un porcentaje de pacientes mayor de lo esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B12, tanto la granulocitopenia como la trombocitopenia son muy infrecuentes, con excepción de los casos que son inducidos por el tratamiento.

Pueden verse trastornos de la coagulación por falta de funcionamiento correcto de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. También se observa trombosis

venosa profunda con el uso de talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona. Si el componente M forma crioglobulinas, pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud, y de acuerdo con las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer Síndrome de Hiperviscosidad.

La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de la hiperviscosidad aparecen cuando la concentración es mayor de 4 centipoise (cP), que casi siempre se alcanza cuando la concentración de paraproteína es de casi 40g/L para IgM, 50g/L para IgG3 y 70g/L para IgA.

Si bien los síntomas neurológicos aparecen en una minoría de pacientes, sus causas son numerosas. La hipercalcemia produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental. La hiperviscosidad puede originar cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control esfinteriano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el Síndrome del Túnel del Carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivo motoras.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la septicemia y la hipercalcemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica.

A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

La triada clásica del mieloma incluye plasmocitosis medular (>10%), lesiones osteolíticas y un componente M en el suero, la orina, o ambos.

La valoración clínica de los pacientes con mieloma incluye una exploración física cuidadosa en busca de dolor óseo a la palpación y tumoraciones. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. Las imágenes por resonancia magnética son un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en individuos con síndromes dolorosos.

En la biometría hemática completa puede encontrarse anemia, y la velocidad de eritrosedimentación está elevada. Puede haber concentraciones séricas altas de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico. La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es muy sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 horas para medir la excreción de proteínas Bence Jones. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la β_2 microglobulina sérica.

El componente M del suero es IgG en 53% de los casos, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tienen cadenas ligeras en el suero y la orina. En menos del 1% de los casos no se encuentra componente M; suelen ser pacientes con mielomas de cadenas ligeras, pero sin que haya excreción de esas cadenas en la orina por haberse catabolizado en el riñón.

El isotipo de las cadenas ligeras puede influir en la supervivencia del paciente. Los enfermos que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia total mucho más breve que quienes secretan cadenas ligeras kappa. Alrededor del 50% de los casos con paraproteína IgM tienen hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en dos a cuatro por ciento de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de concentración y temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores.

Los sistemas de estadificación de sujetos con mieloma son funcionales y permiten predecir la supervivencia y se basan en diversos estudios clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos que se usan en tumores sólidos.

La β_2 microglobulina sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia y sustituye a la estadificación. Los pacientes con una concentración de β_2 microglobulina $<0.004\text{g/L}$ tienen una supervivencia promedio de 43 meses y cuando la concentración es $>0.004\text{g/L}$ ésta se reduce a sólo 12 meses. Las concentraciones séricas de β_2 microglobulina y albúmina constituyen la base del International Staging System (ISS) en tres estadios. También se cree que una vez que el diagnóstico de mieloma es firme, la presencia histológica de atipia también influye en el pronóstico. Otros dos factores que anuncian un

pronóstico sombrío son: el índice de marcado alto y la concentración alta de lactato deshidrogenasa.

Otros elementos que influyen en el pronóstico son la presencia y número de anomalías citogenéticas, hipodiploidía, deleción del cromosoma 13q y 17p, translocaciones t (4; 14) y t(14; 16); células plasmáticas circulantes; estado general y concentración sérica de receptor soluble IL-6, proteína C reactiva, factor de crecimiento de hepatocitos, telopeptido C terminal con enlaces cruzados de colágeno I; los datos de perfiles de micromatriz multigénica y de hibridación genómica comparativa han constituido las bases para los sistemas de estadificación pronóstica basados en RNA y DNA, respectivamente. El sistema ISS es el más utilizado para valorar el pronóstico.

Cerca del 10% de los pacientes con mieloma, evoluciona en forma gradual y la enfermedad avanza con lentitud en el transcurso de varios años. Estos individuos necesitan tratamiento antitumoral sólo cuando manifiestan síntomas y padecen anemia, hipercalcemia, osteólisis progresiva, disfunción renal, incremento progresivo de la proteína de mieloma en suero o proteinuria de Bence Jones o infecciones recurrentes. Las personas con mieloma sintomático, progresivo o con ambas características, necesitan intervenciones terapéuticas. En términos generales, este tratamiento es de dos clases: tratamiento sistémico para controlar la progresión del mieloma y medios de apoyo sintomáticos para evitar complicaciones graves por la enfermedad. El tratamiento puede prolongar en forma significativa la supervivencia y mejorar la calidad de vida en los individuos con mieloma.

El tratamiento inicial habitual para el mieloma recién diagnosticado, depende del hecho de que el paciente sea o no elegible para quimioterapia en dosis altas con

un autotrasplante de células madre. En individuos que son elegidos para el trasplante es mejor no usar fármacos alquilantes como el Melfalan, porque dañarán las células madre, lo que disminuirá la posibilidad de obtenerlas para el autotrasplante.

En la actualidad y debido a los avances científicos presentados, los criterios de respuesta se modifican día a día, siendo lo ideal para cualquier tipo de terapia, el lograr una remisión completa de la enfermedad, ausencia de los síntomas y prolongar la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y en el mejor de los casos, lograr la curación de la enfermedad. En el campo de la hematología y en especial el Mieloma Múltiple, los estudios de gabinete y laboratorio han modificado ampliamente los criterios de respuesta al tratamiento.

Los criterios de respuesta incluyen una remisión completa de la enfermedad, casi remisión completa, remisión parcial, respuesta mínima y progresión de la enfermedad, cada una de este tipo de respuestas tienen una definición precisa. Hasta hace algunos años sólo era necesario como parte de los criterios de respuesta, disminuir el componente monoclonal hasta la normalidad, sin evidencia de plasmocitosis medular menor de 5%, sin embargo, los estándares actuales internacionales para lograr una remisión completa de la enfermedad, incluyen obtener una inmunofijación negativa, aunado a una cuantificación de cadenas ligeras negativas, tanto en suero como en orina.

Estos criterios de respuesta son muy difíciles de obtener con la terapia utilizada en los últimos 50 años. Así mismo, se ha observado que el obtener una Remisión completa de la enfermedad ofrece al paciente con Mieloma Múltiple un mejor pronóstico y una Supervivencia Global, así como, una Supervivencia libre de Enfermedad

mucho mayor que en comparación con el paciente que no obtiene una remisión completa por inmunofijación.

Los esquemas terapéuticos más utilizados en los últimos 50 años, incluyen medicamentos antineoplásicos (quimioterapia) con efecto citotóxico que desencadena reacciones secundarias tanto en células malignas monoclonales como en células normales del individuo con Mieloma Múltiple. Estos medicamentos incluyen al Melfalan, Ciclofosfamida, Prednisona, Dexametasona, Vincristina, Daunorrubicina, Adriamicina, etc, los cuales integran esquemas terapéuticos específicos como son MP (Melfalan-Prednisona), VAD (Vincristina, Adriamicina, Dexametasona), CP (Ciclofosfamida, Prednisona), etc, todos los cuales logran Respuesta Globales de un 50% (incluyen Respuestas Completas, parciales y mínimas). Cabe mencionar que hasta hace unos años estos esquemas eran los únicos y los de primera línea, sin embargo, no lograban un control adecuado de la enfermedad, condicionando una Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad menores, con progresiones de la enfermedad, múltiples recaídas, con deterioro en la calidad de vida y el desempeño físico medico por escala de ECOG o KARNOSKY y, finalmente la muerte del paciente por las complicaciones asociadas.

En los últimos años se han descubierto nuevas funciones de medicamentos ya muy conocidos desde hace algunas décadas, tal es el caso de la Talidomida, en donde se descubrió un efecto antiangiogénico beneficioso en los pacientes con neoplasias hematológicas y entre ellas el Mieloma Múltiple. Sin embargo, sus efectos secundarios aún siguen siendo una limitante, lográndose respuestas satisfactorias importantes, pero con dosis mucho mayores que generalmente no son toleradas por los pacientes, lo cual motiva a la reducción de la dosis y por lo tanto a la disminución en las respuestas observadas.

En esta era en la que vivimos y en donde la Medicina Molecular y celular es una herramienta básica para el buen desempeño profesional, es importante conocer las últimas terapias con mecanismo de “terapia blanco”. Entre estas terapias blanco que son utilizadas en la actualidad, se encuentran los IMiDs fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) y en los últimos años se ha observado respuesta favorable con el Bortezomib, este medicamento es un inhibidor reversible del proteasoma 26s que funciona a nivel intracelular de la célula plasmática clonal maligna con la finalidad de inhibición del iNF-KB (inhibidor del factor mayor de transcripción) con lo cual, se impide la transcripción de las señales intracelulares para la replicación celular de la célula plasmática.

El Bortezomib se ha utilizado en los últimos años en pacientes con Mieloma, esto es importante, ya que el paciente que lo recibe no requiere la colocación de Mieloma Múltiple refractario o en recaída con respuesta variable y con toxicidad mínima, sin contar con los efectos secundarios de una quimioterapia y/o de agentes citotóxicos un acceso venoso central, no presenta efectos secundarios como náusea y emesis, no presenta alopecia y no requiere manejo intrahospitalario.

Una parte importante en el tratamiento del Mieloma Múltiple es considerar el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas autólogo en ciertos pacientes que logran obtener una Remisión Completa de la enfermedad o por lo menos una Remisión parcial, por lo tanto el esquema terapéutico a ofrecer deberá considerar desde un inicio a aquellos pacientes que son candidatos a infusión de células CD34+ y debido a ello, deberá obviar el uso de esquema antineoplásicos citostáticos que dañen el estroma de la médula ósea y que hacia futuro implique una deficiente recolección de células totipotenciales por una baja reserva medular. Los medicamentos que condicionan mayormente una disminución en células CD34 son sobre todo los agentes alquilantes como Melfalan y Ciclofosfamida.

En este estudio, se evalúan las respuestas observadas por un esquema terapéutico novedoso para pacientes con Mieloma Múltiple de diagnóstico reciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El esquema con Bortezomib, Talidomida y Dexametasona no es un tratamiento con medicamentos de tipo alquilante, por ello no existe una repercusión en la célula madre (stem cell) de la médula ósea; además, debido a su mínima toxicidad no tiene los efectos secundarios de una quimioterapia y/o de agentes citotóxicos.

¿Cuál es la tasa de respuesta y los efectos secundarios observados del esquema Bortezomib, Talidomida y Dexametasona, como terapia de primera línea en pacientes con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico, en el periodo comprendido de octubre de 2006 a diciembre de 2009 en el Centro Médico ISSEMYM?

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias son hasta el momento la segunda causa de muerte en la población general a nivel nacional, de acuerdo al registro Epidemiológico Histopatológico de Neoplasias en México. Esta enfermedad representa aproximadamente el 10-15% de todas las neoplasias Hematológicas.

Debido a que los esquemas VAD (Vincristina Adriamicina Dexametasona), TD (Talidomida Dexametasona), no han logrado remisiones completas, no más del 70%, y se optó por modificar los esquemas actuales y agregar al manejo del Mieloma Múltiple el tratamiento con Bortezomib.

Además de la participación de las mutaciones como origen y sus correspondientes bases moleculares del cáncer, la disregulación en el sistema inmune es un factor crucial para algunas neoplasias, por lo anterior, la inmunoterapia y la terapia blanco a nivel intracelular, es en el momento actual un tratamiento exitoso.

En el servicio de Hematología del Centro Médico ISSEMyM de Toluca, se cuenta con los medicamentos e instrumentos necesarios para la realización del estudio.

HIPÓTESIS

El esquema de tratamiento con Bortezomib, Talidomida y Dexametasona posee una gran eficacia con efectos adversos tolerables, en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple.

OBJETIVO GENERAL

Describir la tasa de respuesta y los efectos secundarios observados del esquema Bortezomib, Talidomida y Dexametasona, como terapia de primera línea en pacientes con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico, en el periodo comprendido de Octubre de 2006 a Diciembre de 2009 en el Centro Médico ISSEMYM.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la tasa de respuesta en términos de remisión completa del Mieloma Múltiple con el tratamiento Bortezomib Talidomida y Dexametasona.
- Describir el número de toxicidad y efectos secundarios en pacientes con Mieloma Múltiple presentados con el esquema Bortezomib, Talidomida y Dexametasona.
- Describir la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad con el tratamiento otorgado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo prospectivo, en el cual ingresaron al estudio pacientes con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico sin tratamiento previo del periodo de Octubre de 2006 a Diciembre de 2009, en el Centro Médico ISSEMYM de Toluca.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los Criterios de Inclusión fueron: pacientes con Gamapatía Monoclonal del tipo Mieloma Múltiple o Síndrome de POEMS que requerían tratamiento farmacológico, no importaba si contaban con enfermedades crónico-degenerativas; pacientes sin tratamiento previo para Mieloma Múltiple, exceptuando el uso de bifosfonatos, se permitió ingresar al estudio a pacientes con un desempeño físico de 3 o menos de acuerdo a la escala ECOG.

Los Criterios de Exclusión fueron: pacientes con Mieloma Múltiple en recaída o refractarios, paciente con embarazo o lactancia, pacientes que hubieran recibido alguna terapia previa.

DISEÑO DEL ESTUDIO

A todos los pacientes, al diagnóstico se les realizó Examen Físico completo con Historia Clínica completa, Biometría Hemática, Química Sanguínea de 6 elementos, Pruebas de Funcionamiento Hepático, Electrolitos Séricos, Inmunoglobulinas Séricas, Calcio sérico, Examen General de orina, Depuración de Creatinina con cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, Panel viral de hepatitis y ELISA para VIH, Electroforesis de proteínas en suero y en orina, Inmunofijación en suero y en orina, cuantificación de cadenas ligeras K y L en suero y en orina, Ecocardiograma de base, Aspirado de Médula ósea y Biopsia de Hueso con Inmunohistoquímica, Inmunofenotipo de Médula ósea, Serie Ósea metastásica, Pet Scan TC, de acuerdo a la evidencia de plasmocitoma extramedular, o bien, Tomografía Axial Computada; así mismo; Cariotipo de Médula ósea, B2-Microglobulina sérica y Proteína C Reactiva.

Una vez realizados los estudios de estadificación se les determinó su Estadio Clínico por 2 escalas más utilizadas, la primera de Durie y Salmón y la segunda de acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (ISS).

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA MIELOMA MÚLTIPLE

Tabla 1

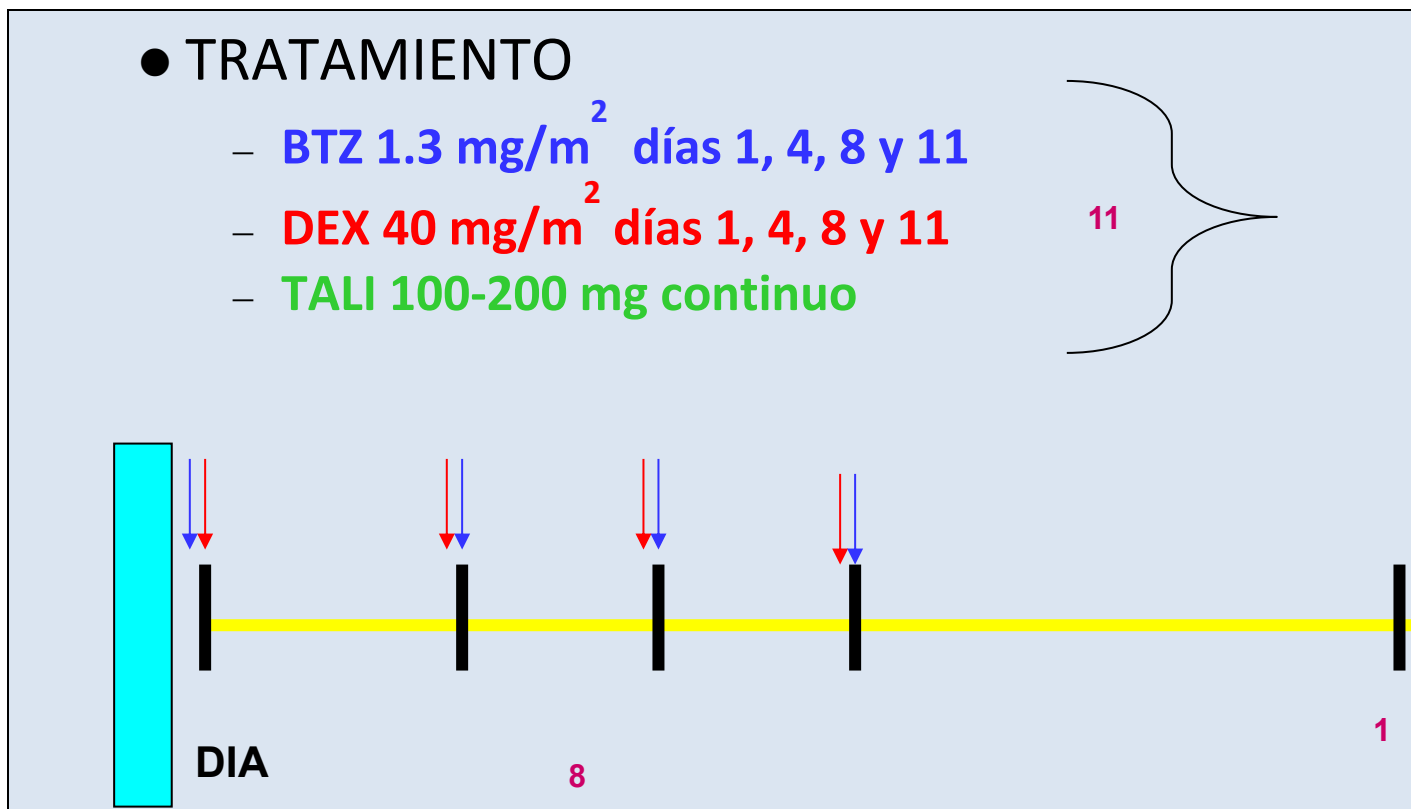
ETAPA	DURIE-SALMON	ISS	SUPERVIVENCIA
I	Hemoglobina > 10g/dl Calcio sérico valor normal o ≤12mg/dl Serie Ósea Metastásica sin lesiones líticas ó 1 solo plasmocitoma. El componente monoclonal: -IgG <5 g/dl -IgA <3g/dl -Proteína de Bence Jones <4g/24h	Beta 2 microglobulina sérica <3.5mg/l Albumina sérica ≥ 3.5gr/dl	62 meses
II	Ni I ó III	Ni I ó III	44 meses
III	Hemoglobina <8.5 g/dl Calcio sérico >12mg/dl Lesiones líticas avanzadas como fracturas. Componente monoclonal mas elevado: -IgG >7g/dl -IgA >5g/dl -Proteína de Bence Jones >12g/24h	Beta 2 microglobulina ≥5.5mg /l	29 meses
Criterios de subclasificación para Durie y Salmón. A: Función renal normal (Creatinina <2.0mg/dl) B: Función renal anormal (Creatinina ≥2.0mg/dl)			

TRATAMIENTO OTORGADO

A todos los pacientes se les administró inicialmente Talidomida 100mg diarios y a los 14 días, se aumentó la dosis a 200mg diarios; la aplicación de Dexametasona se otorgó a razón de 40mg cada 24hrs IV los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo. El Bortezomib se aplicó a razón de 1.3 mg/m² IV los días 1, 4, 8 y 11 del ciclo. Del día 12 al 21 de cada ciclo se otorgó descanso al paciente, ofreciéndose solamente Talidomida 200mg diarios y se repetía cada ciclo de la misma forma al día 22. El ajuste en la dosis del Bortezomib y de la Talidomida se realizó de acuerdo a la toxicidad presentada. (Figura 1)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO OTORGADO

Figura 1



Todos los pacientes recibieron Bifosfonato del tipo Acido Zolendrónico en forma mensual por un lapso de 12 meses. Así mismo, todos los pacientes recibieron

terapia anticoagulante profiláctica con Enoxaparina durante los 8 ciclos de tratamiento a dosis 0.5 mg/kg diario SC.

Alguno de los pacientes recibió tratamiento de apoyo, que consistió en lo que se especifica en la siguiente figura.

TRATAMIENTO DE APOYO

Figura 2



Los pacientes se mantuvieron en vigilancia a través de la Consulta Externa de Hematología y previo a cada administración de cada uno de los ciclos, se les determinó su Historia Clínica, su estado físico y biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, Pruebas de Funcionamiento hepático, inmunoglobulinas séricas y electroforesis con inmunofijación con cada ciclo a otorgar.

Posterior a los 8 ciclos se les realizó la reestadificación con los paraclínicos y estudios de gabinete realizados al diagnóstico de la enfermedad y se procedió a determinar el grado de respuesta obtenida.

CRITERIOS DE RESPUESTA Y TOXICIDAD

El punto primario a evaluar fue el porcentaje de remisiones completas. (De acuerdo a los criterios propuestos por el Grupo Internacional para el estudio del Mieloma Múltiple. (IMWG). Los cuales se especifican a continuación.

CRITERIOS DE RESPUESTA Y TOXICIDAD

Tabla 2

SUBCATEGORÍA	CRITERIO DE RESPUESTA
Respuesta completa (CR)	Una Inmunofijación negativa en suero y orina, ausencia de plasmocitomas, < 5% de células plasmáticas en médula ósea.
Respuesta completa estricta (sCR)	Los criterios CR previos, cadenas ligeras libres (FLC) y ausencia de células clonales en médula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.
Muy buena respuesta parcial	Inmunofijación positiva en suero y orina pero con electroforesis con reducción de más del 90% del componente monoclonal en suero y <100mg de componente monoclonal en orina de 24 hrs.
Respuesta parcial (PR)	≥ 50% reducción en suero de proteína M y reducción en orina de 24 h, ≥ 90% ó <200 mg del componente M. ≥50% de reducción de células plasmáticas en médula ósea. ≥50% de reducción del tamaño de los plasmocitomas.

Respuesta global: cualquier tipo de respuesta obtenida, ya sea Respuesta Completa RC, Respuesta Completa Estricta RCs, Muy Buena Respuesta Parcial MBRP y Respuesta Parcial RP.

Todos los pacientes obtuvieron información amplia de los tratamientos a otorgar; así como, de los riesgos y complicaciones. También, se otorgo hoja de consentimiento informado.

No existen conflictos de interés con algún laboratorio y/o compañía fabricante de los productos farmacológicos utilizados.

UNIVERSO DE TRABAJO

La población de estudio está conformada por adultos asegurados en el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), con diagnóstico de Mieloma Múltiple de novo y diagnosticado durante el periodo de Octubre de 2006 a Diciembre de 2009.

El universo de pacientes representa el total de casos tratados con dicha terapéutica y la muestra incluirá el cien por ciento de casos manejados en el Centro Médico ISSEMYM (Metepc, Estado de México).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio está basado en las recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica que involucre a los seres humanos, de acuerdo a lo previsto en la Declaración de Helsinki, adaptada a la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia 1964 y revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón, 1975

Además, de la aprobación del Comité de Investigación y Ética del Centro Médico ISSEMYM, el cual mantendrá la confidencialidad y debido resguardo de los datos personales de los pacientes, por tanto, el estudio no presenta ningún riesgo.

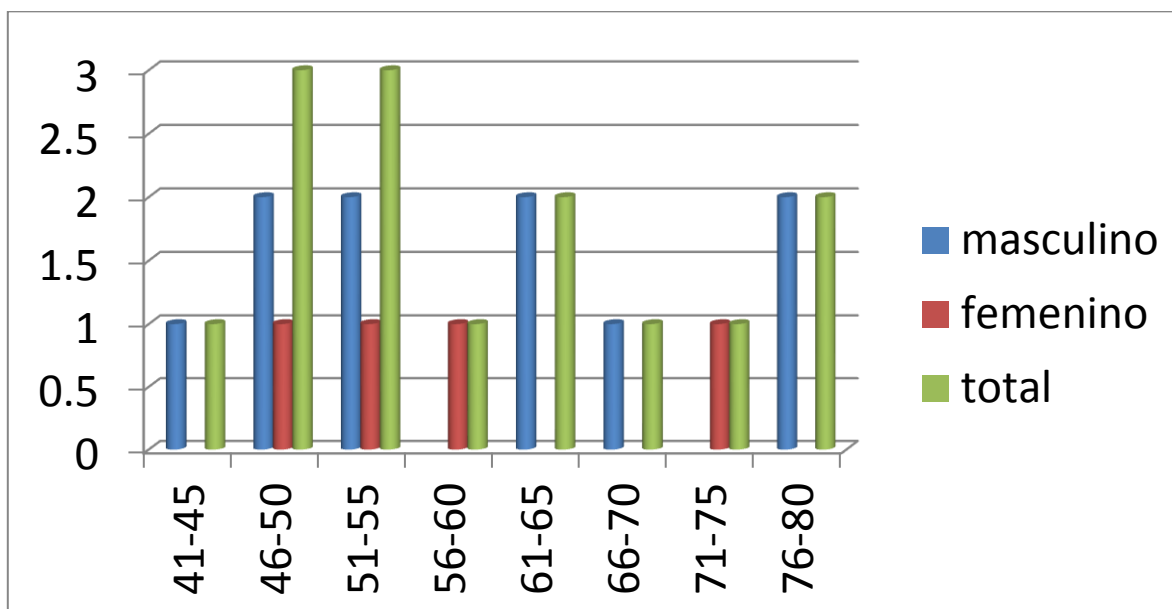
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 14 pacientes en el período comprendido de 2006 a 2009, con edad promedio de 54.15 años, con rangos de edad de 42 a 76 años, de los cuales el 71.43% eran masculinos (10) y el 28.58% femeninos (4).

Tabla 3

EDAD	SEXO		
	M	F	
41-45	1		1
46-50	2	1	3
51-55	2	1	3
56-60		1	1
61-65	2		2
66-70	1		1
71-75		1	1
76-80	2		2
TOTAL	10	4	14

Tabla 4



En relación al tipo de proteína M en suero, resultaron 6 pacientes con componente monoclonal IgG kappa (42.85%), 4 con IgA kappa (28.58%) y en

menor proporción IgA Lambda con 1 paciente (7.15%) y 3 pacientes (21.43%) con cadenas ligeras. En los exámenes de electroforesis en suero la mayoría de pacientes 12 (85.71%) presentaron pico monoclonal y el resto sin pico monoclonal 2 pacientes (14.29%).

COMPONENTE MONOCLONAL PRESENTE EN LOS PACIENTES

Tabla 5

Edad (años)	No.	%
Mediana	54.15	
Rango	42-76	
Sexo	10	71.43
Masculino	4	28.58
Femenino		
Tipo de proteína M en Suero	6	42.85
IgG Kappa	0	0
IgG Lambda	4	28.58
IgA Kappa	1	7.15
IgA Lambda	0	0
IgM	0	0
Biclonal	3	21.43
Cadenas Ligeras		
Electroforesis en Suero	2	14.29
Sin Pico Monoclonal	12	85.71
Pico Monoclonal		

En relación a la Biometría Hemática, los pacientes presentaron niveles de hemoglobina en un rango de 7.5 g/dL a 15.8 g/dL, ningún paciente tuvo o presentó algún otro grado de citopenia al diagnóstico. 4 pacientes presentaron

hipercalcemia mayor de 11mg/dL, mientras que el resto no presentó elevación. El paciente que presentó el nivel de calcio sérico más alto llegó al nivel de 15.26 mg/dL.

En relación a las alteraciones citogenéticas, 6 pacientes presentaron cariotipo normal, 6 sin crecimiento y 2 con delección del cromosoma 13. Finalmente, en relación a la función renal, el 78.58% de los pacientes tuvieron creatinina <2mg/dL y el resto el 21.43% >2mg/L.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES (1)

Tabla 6

ELEMENTOS	NÚM. DE PACIENTES	%
CALCIO SÉRICO mg/dL		
>11	4	28.58
<11	10	71.43
CARIOTIPO		
Normal	6	42.85
DELECIÓN del (13)	1	7.14
	1	7.14
Sin Crecimiento	6	42.85
CREATININA SÉRICA mg/dL		
<2	11	78.58
>2	3	21.43

En el estudio de la serie ósea metastásica las lesiones estuvieron presentes en los 14 pacientes, de los cuales 6 presentaron fractura de cuerpo vertebral, siendo más frecuentes las lesiones líticas en huesos largos y cráneo (7 pacientes), seguidas

de las fracturas de cuerpos vertebrales (6 pacientes), lesiones en sal y pimienta (6 pacientes) y fractura de humero (1paciente).

En cuanto a lesiones de tejidos se encontró el plasmocitoma en 4 de los 14 pacientes del estudio, lo que equivale al 28.58%.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES (2)

Tabla 7

LESIONES ÓSEAS	14 PACIENTES	100%
FRACTURA CUERPO VERTEBRAL	6 PACIENTES	42.85%
SIN LESIONES ÓSEAS	0	0
PLASMOCITOMAS		
 Presente	4	28.58%
 Ausente	10	71.43%

Se llevaron a cabo estudios de estadificación mediante los que se determino el estadio clínico, basado en las dos escalas más utilizadas, la primera de Durie y Salmón (DS) y la segunda de acuerdo al Índice Pronóstico internacional (ISS).

En la escala DS encontramos a 12 pacientes en etapa III, de los cuales 3 pacientes estuvieron en la subcategoría B que corresponde al 21.5% y los 9 pacientes restantes en subcategoría A (78.5%); y en la etapa I solamente 2 pacientes con subcategoría A, el 14.2%. En el ISS se clasificaron 7 pacientes con riesgo alto; 4 con riesgo bajo y 3 con riesgo intermedio.

ESTADIO DE ENFERMEDAD DE ACUERDO A DURIE Y SALMÓN Y AL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

Tabla 8

EC Durie-Salmon	PACIENTE	%
EC-I	2	14.2%
A	2	14.2%
EC-III	12	85.8%
A	9	78.5%
B	3	21.5%
ISS	PACIENTE	%
RB	4	28.58%
RI	3	21.5%
RA	7	50%

GRADO DE RESPUESTA OBTENIDA

Todos los pacientes incluidos (14) en el estudio presentaron respuestas globales: Respuesta Completa, Respuesta Completa Estricta, Muy Buena Respuesta

Parcial y Respuesta Parcial (RC, RCs, MBRP y RP); 1 paciente no se incluyó al análisis, ya que falleció posterior al primer ciclo con la administración de la terapia Bortezomib, Talidomida y Dexametasona con respuesta no definida.

Los 13 pacientes restantes permanecieron vivos y lograron algún grado de respuesta.

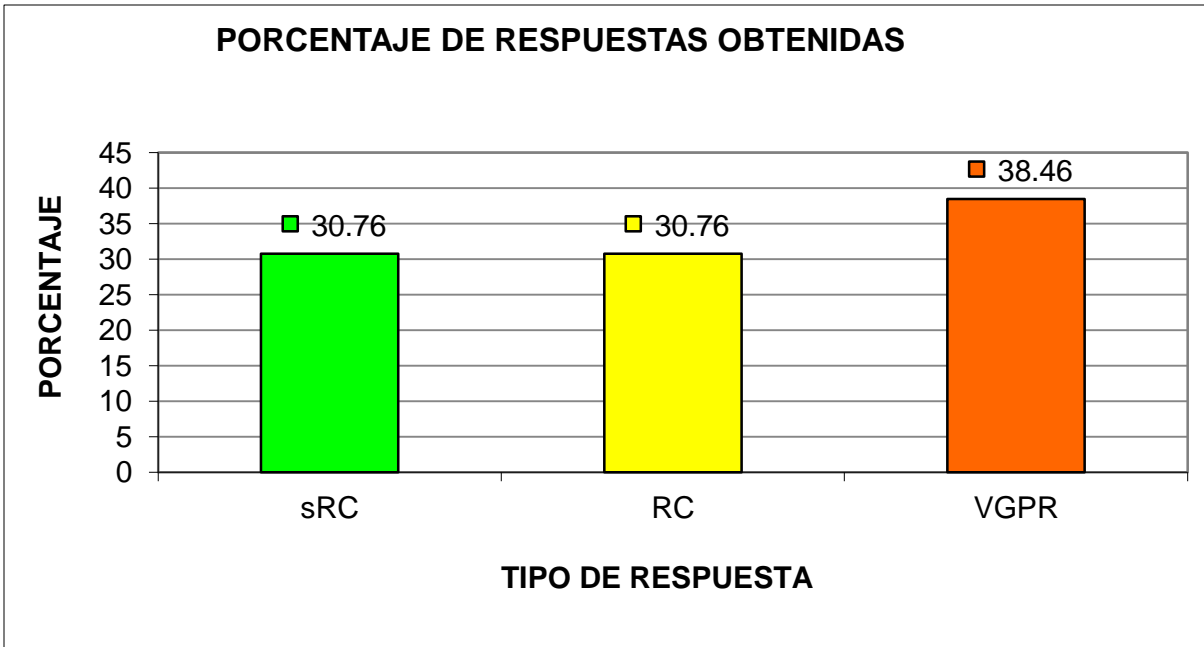
RESPUESTA DE LOS PACIENTES

Figura 3



De los 13 pacientes (92.86%), ninguno presentó enfermedad estable o progresión de la enfermedad, 4 pacientes (30.76%) lograron Respuesta Completa Estricta (RCs), otros 4 Respuesta Completa (RC) y los 5 restantes Muy buena Respuesta Parcial.(MBRP) 38.46%. Como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 9



En relación al tiempo de respuesta, el 50% de los pacientes requirió tan solo un ciclo para lograr la normalización del proteinograma y con el segundo ciclo 12 pacientes lograron normalizar el componente monoclonal. Con un ciclo de tratamiento, el 50 por ciento de los pacientes lograron normalizar el componente monoclonal y con el segundo ciclo 12 pacientes (85.71%) de los pacientes lograron normalizar el componente monoclonal.

RESULTADOS DE ELECTROFORÉSIS

Tabla 10

EDAD	ELECTROFORESIS EN SUERO		POSTERIOR AL TRATAMIENTO	
	PICO	SIN PICO	PICO	SIN PICO

	MONOCLONAL	MONOCLONAL	MONOCLONAL	MONOCLONAL
41-45	1			1
46-50	2	1		3
51-55	3			3
56-60	1			1
61-65	2		1	1
66-70	1			
71-75		1		1
76-80	2			2
TOTAL	12	2	1	12

TOXICIDAD PRESENTADA

Las complicaciones presentadas en estos pacientes fueron las siguientes: las más frecuentes varían, siendo la más representativa en 7 pacientes el edema de miembros pélvicos, igual que la astenia/adinamia, seguida de la neuropatía en 6 pacientes, Infecciones de Vías Respiratorias, Neuropatía.

COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES

Tabla 11

COMPLICACIÓN	No.	%
MUERTE	1	7.15
Trombosis/Embolismo	2	14.29

Neuropatía GI	6	42.85
Neuropatía GII	4	28.57
Neuropatía GIII/IV	2	14.29
Dermatitis	1	7.15
Choque Séptico	1	7.15
Hipocalcemia	1	7.15
Hiperglicemia/Descompensación DM	2	14.29
Gastritis Erosiva	1	7.15
Hemorragia de Tubo Digestivo	1	7.15
Infección de Vías Respiratorias Superiores	3	21.43
Infección de Vías Respiratorias Inferiores	4	28.58
Edema de Miembros Pélvicos	7	50.00
Diarrea	2	14.29
Astenia/Adinamia	7	50

SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

De la sobrevida global de los 13 pacientes incluidos en el análisis, sólo 2 pacientes (15.3%) han fallecido, dándoles un seguimiento de 39 meses.

En relación a la sobrevida libre de enfermedad, de los 13 pacientes analizados: 3 de ellos presentaron recaída de la enfermedad y los 8 pacientes restantes continúan conservando algún grado de respuesta hasta la fecha de corte, es decir hasta Diciembre de 2009.

DISCUSIÓN

Los tratamientos para Mieloma Múltiple son intensivos, tienen mucha toxicidad hematológica, con importantes efectos adversos. El esquema utilizado en nuestro estudio (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona) muestra efectos adversos tolerables.

El esquema utilizado en nuestro estudio (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona) sobresale con mejores tasas de respuesta obtenidas desde el primer ciclo del tratamiento, en comparación con similares esquemas de tratamiento aplicados en estudios internacionales, bien en monoterapia o combinados, tales como el Melfalan, Prednisona, Lenalidomide, Vincristina, Adriamicina y Doxorubicina.

CONCLUSIONES

El tratamiento convencional para el Mieloma Múltiple logra tasas de respuesta bajas con una supervivencia global corta y en muchas ocasiones es considerado como una enfermedad incurable.

Los tratamientos para Mieloma Múltiple son intensivos, tienen mucha toxicidad hematológica, con importantes efectos adversos. El esquema de tratamiento utilizado (Bortezomib, Talidomida y Dexametasona) demostró una gran eficacia con efectos adversos tolerables; además, los días de hospitalización disminuyeron.

Es un esquema en el que normalmente no es necesaria la hospitalización en el paciente, a diferencia de los otros que sí la requieren; en algunos pacientes se ha intentado hacer plasmaféresis e intentar disminuir el componente Monoclonal y así reducir el riesgo de Síndrome de Hiperviscosidad. Con este esquema, observamos que desde el primer ciclo, el componente Monoclonal disminuía y prácticamente estaba ausente tras administrar el segundo recambio plasmático, por lo que, se reduce significativamente el riesgo de hiperviscosidad y por ende, la neoplasia.

En la mayoría de los pacientes observamos que completado el segundo ciclo de Bortezomib, Talidomida y Dexametasona el grado de respuesta llegó a más del 85% de efectividad.

El grado de respuesta obtenido en nuestro estudio se robustece y se sobrepone en comparación con resultados de varios estudios internacionales llevados a cabo

por Rakmujar y Cols, quienes reportaron en su estudio fase 3, que el tratamiento de Mieloma Múltiple con la combinación Bortezomib, Talidomina y Dexametasona logró las siguientes respuestas: de Respuesta Global 34%, muy buena respuesta global 62% y respuesta completa 32%.

Observamos que este esquema utilizaba con menos frecuencia el apoyo de otros medicamentos adyuvantes como Filgastrim, Eritropoyetina y antibióticos.

No era necesaria la colocación de un acceso venoso central como es en el esquema (VAD) Vincristina, Adriamicina, Doxorubicina. Resulta ilustrativo traer a contexto los resultados fase 3 del esquema mencionado (Rakmujar y Cols), del cual la respuesta completa es del 4%.

El esquema de tratamiento Bortezomib, Talidomida y Dexametasona es altamente eficaz para pacientes con insuficiencia renal por Mieloma Múltiple, ya que con éste se recupera la función renal.

No hay toxicidad cardíaca, hepática ni renal al no ser un agente alquilante.

Anteriormente los plasmocitomas se radiaban, en este esquema no se requiere la radioterapia, ya que la Dexametasona y el Bortezomib son útiles para erradicar los plasmocitomas.

Este esquema no provoca toxicidad hematológica severa, la anemia no es grave y generalmente no requiere transfusión de concentrados eritrocitarios. La

leucopenia presentada generalmente no requirió de apoyo con factores de estimulación de colonias granulocíticas en comparación al esquema VAD.

Al no ser un esquema de tratamiento con medicamentos de tipo alquilante, no existe una repercusión en la célula madre (stem cell) de la médula ósea y, por lo tanto, los pacientes candidatos a consolidarse con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no presentan un déficit en la recolección de las células madre.

El esquema con Bortezomib, Talidomida y Dexametasona es eficaz en pacientes clasificados con mal pronóstico, de acuerdo a las clasificaciones y estadiaje internacional Durie y Salmón e Índice Pronóstico Internacional (DS,ISS) y de acuerdo a la citogenética presentada al diagnóstico.

En nuestro estudio 11 de los 13 pacientes analizados continúan vivos, lo cual indica que muchos de ellos han superado la expectativa de vida de acuerdo al pronóstico otorgado por DS o ISS.

REFERENCIAS

1. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson D, Therneau TM et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the International Staging System. *Leukemia* 2008; 22: 1933–1937.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(6): 2962-2972.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-249.
4. Palumbo A. and Anderson K. Medical Progress: Multiple Myeloma. March 17, 2011; *N Engl J Med*. 2011; 364: 1046-1060.
5. Myeloma and Second Primary Cancers. December 8, 2011; *N Engl J Med*. 2011. 365: 2241-2242.
6. Palumbo A; Hajek R.; Delforge. Continuous Lenalidomide Treatment for newly Diagnosed multiple Myeloma. Mayo 10, 2012. *N Engl J Med* 2012. 366: 1759-1769.
7. Renal Improvement in Myeloma with Bortezomib plus plasma Exchange. June 16, 2011. *N Engl J Med*. 2011. 364: 2365-2366.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73. *N Engl J Med* 2005;352:1163.

9. Facon T, Mary JY, Pégourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high dose therapy. *Blood* 2006;107:1292-8.

10. Hernández JM, Garcia-Sanz R, et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:159-64.

11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.

12. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.

13. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.

14. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-60.

15. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

16. Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications. *Blood* 2003;101:2377-80.

17. Ma MH, Yang HH, Parker K, et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res* 2003;9:1136-44.

18. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24:937-44.

19. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108:2165-72.

20. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93:560-5.

21. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006;24:3113-20.

22. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-72.

23. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73. [Errata, *Leukemia* 2006; 20:2220, 2007;21:1134

24. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412

25. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

26. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.

27. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, IFM 01/01. *Blood* 2007;110:11a. abstract.

28. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA–Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25:4459-65.

29. Richardson PG, Niesvizky R, Anderson KC, Bladé J. Re: When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:373.
30. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:428-32.
31. Bagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.
32. Anagnostopoulos A, Gika D, Symeonidis A, et al. Multiple myeloma in elderly patients: prognostic factors and outcome. *Eur J Haematol* 2005;75:370-5.
33. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 — Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005;23:9219-26.
34. San Miguel JF, Richardson P, Sonneveld P, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy (PN) in the APEX trial. *Blood* 2005;106:111a. abstract.
35. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 2008; 22:231-9.