



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estado actual del tratamiento del mieloma múltiple:
Papel de la inmunoterapia en el tratamiento del
futuro**

**Current knowledge about multiple myeloma's
therapy: Immunotherapy role in the therapy of the
future**

Autor: Héctor Cruz Barquín

Directora: Carmen M. Montes Gaisán

Codirector: Eulogio Conde García

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción al Mieloma Múltiple	4
1.1 Visión General del MM	4
1.2 Biología del MM.....	4
1.2.1 Microambiente Tumoral.....	5
1.2.2 Características biológicas.....	6
1.3 Epidemiología del MM.....	8
1.4 Definición del MM	9
1.4.1 Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI).....	10
1.4.2 MM Quiescente (MMQ).....	11
1.4.3 Formas especiales	11
1.5 Signos y Síntomas del MM	12
1.6 Diagnóstico del MM	13
1.6.1 Estudio inmunofenotípico	13
1.6.2 Estudio genético	14
1.7 Pronóstico del MM	14
1.7.1 Índice Pronóstico del Mieloma	16
2. Terapéutica del MM	18
2.1 Visión General del Tratamiento del MM.....	18
2.2 Mecanismos de Resistencia en el MM.....	19
2.3 Definiciones relacionadas con el tratamiento.....	21
2.4 Criterios de Respuesta	22
2.5 Fármacos empleados en el MM	22
2.5.1 Corticoesteroides.....	22
2.5.2 Quimioterapia	22
2.5.3 Inhibidores del Proteasoma (IP).....	23
2.5.4 Inmunomoduladores (IMiD).....	24
2.5.5 Anticuerpos Monoclonales (AcM)	26
2.5.6 Inhibidores de la Histona Deacetilasa (HDAC)	28
2.6 Tratamientos adyuvantes	28
2.6.1 Infecciones.....	29
2.6.2 Afectación ósea	29
2.6.3 Afectación renal.....	30
2.6.4 Hipercalcemia.....	30
2.6.5 Anemia.....	30
2.6.6 Acontecimientos Tromboembólicos.....	31

2.6.7	Neuropatía Periférica.....	31
2.7	Tratamiento principal para Pacientes Candidatos a TASPE.....	31
2.7.1	Inducción.....	32
2.7.2	Intensificación.....	32
2.7.3	Consolidación.....	32
2.7.4	Mantenimiento.....	32
2.8	Tratamiento principal para pacientes no candidatos a TASPE.....	33
2.8.1	Tratamiento de Mantenimiento en pacientes no candidatos a TASPE.....	34
2.9	Tratamiento para MM tratado previamente (MMRR).....	34
3.	Perspectivas Futuras.....	36
3.1	Dianas para la Inmunoterapia del MM.....	36
3.1.1	Objetivos en las células del MM.....	36
3.1.2	Objetivos en el Microambiente.....	40
3.2	Inhibidores del Proteasoma de Nueva Generación.....	44
3.3	Reprogramación de Macrófagos.....	45
3.4	Terapia Celular Adoptiva (ACT).....	46
3.4.1	Células Inmunes Redirigidas Genéticamente.....	46
3.4.2	Estrategias de Vacunación.....	47
4.	Conclusiones.....	47
5.	Bibliografía.....	49
6.	Anexos.....	56
7.	Índice de Abreviaturas.....	62
8.	Agradecimientos.....	67

Resumen

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica de las células plasmáticas caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas malignas en el microambiente medular; así como la producción de un componente proteico monoclonal responsable de disfunciones orgánicas. En recientes años la introducción del trasplante autólogo de progenitores, así como al desarrollo de nuevos fármacos, han posibilitado cambios muy importantes en el pronóstico de estos pacientes. Con una mejor comprensión del microambiente del tumor y nuevos marcadores en las células diana tumorales se están desarrollando multitud de opciones terapéuticas, algunas consolidadas y otras en fase de desarrollo, que permitirán obtener mejoras en la supervivencia realmente significativas.

Abstract

Multiple myeloma is a neoplastic plasma-cell disorder that is characterized by clonal proliferation of malignant plasma cells in the bone marrow microenvironment; as the production of a monoclonal protein responsible of organ dysfunction. In recent years, the introduction of autologous stem-cell transplantation and the development of new agents, have made possible very important changes in these patient's prognosis. With a better comprehension of tumor's microenvironment and new markers in tumor aim cells dozens of therapeutic options are being developed; some of them consolidated and other in clinical trials; that they allow to reach really significant improvements in overall survival for these patients.

1. Introducción al Mieloma Múltiple

1.1 Visión General del MM

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia clonal maligna de las células plasmáticas, que en condiciones normales, representan el punto final de la línea madurativa de los linfocitos B y son las encargadas de producir las inmunoglobulinas.^{1,2} Estas células mielomatosas se acumulan en la médula ósea provocando insuficiencia medular y destrucción ósea.^{2,3} Además producen una proteína monoclonal (CM) que puede provocar daño renal, bien por producción de cadenas ligeras o bien por hiperviscosidad sanguínea debida a la acumulación de grandes cantidades de proteína M en suero.³ El curso evolutivo es típico de una enfermedad crónica incurable.

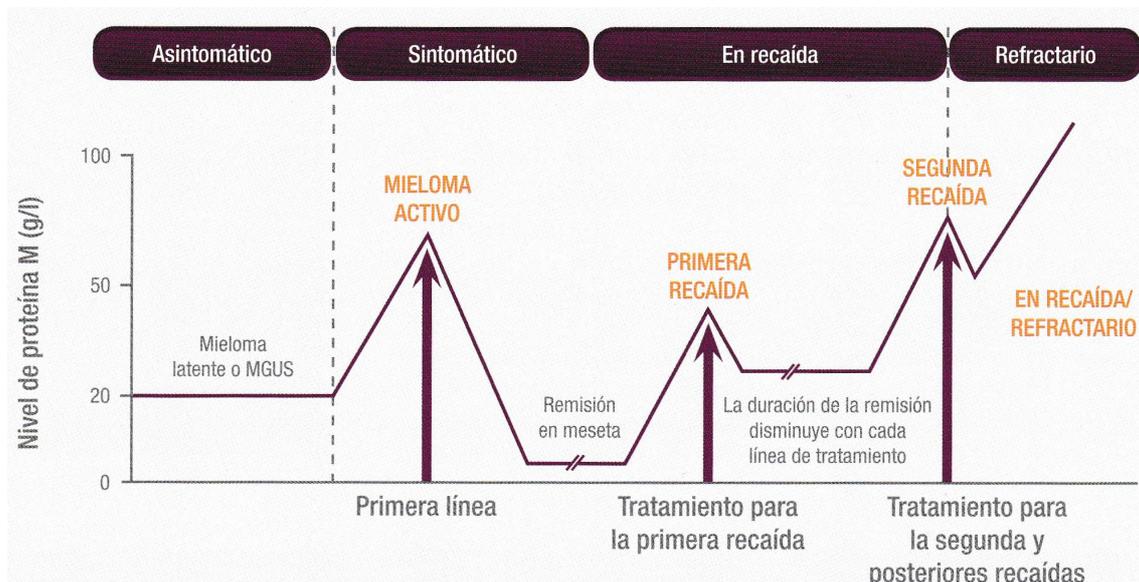


Ilustración 1. Curso natural del mieloma múltiple: patrón de remisión y recaída.⁸⁰

1.2 Biología del MM

Se cree que el mieloma evoluciona más comúnmente de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que progresa a mieloma quiescente y, finalmente a mieloma sintomático. Numerosas anomalías genéticas que tienen lugar en las células plasmáticas juegan un papel capital en la patogénesis del MM.⁴

Aunque el MM es un desorden primario del linaje de células B, la estirpe de células T suele verse afectada con frecuencia también. Esto se refleja en la reducción significativa del número absoluto de células CD4, mientras que el de CD8 permanece normal, disminuyendo el ratio CD4/CD8. De hecho la pérdida de subpoblaciones T específicas es uno de los sellos distintivos de la progresión de GMSI a MM, ya que el balance entre linfocitos T reguladores y T helper es esencial para mantener la inmunidad antitumoral en el MM.⁵ Las células plasmáticas derivan de células hematopoyéticas vía reorganización Ig VDJ, mutaciones somáticas e intercambio de clases de Ig. Son células post-germinales, de larga vida con secuencias clonales homogéneas mutadas. Expresan antígenos CD38 y CD138 en superficie pero carecen de expresión en

superficie de CD45. Dentro de la patogenia de la enfermedad hay que destacar dos fenómenos de especial relevancia: el microambiente tumoral y las anomalías citogenéticas que se desencadenan.⁶

1.2.1 Microambiente Tumoral

El microambiente de la médula ósea es fundamental para la patogenia del MM. El antígeno VLA-4 en las células del MM sirve de unión a la fibronectina en suero, y el antígeno 1 asociado a función linfocitaria (LFA-1) en dichas células sirve de unión a moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) en las células estromales de médula ósea, lo que permite a las células del MM anidar en la médula ósea. Otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la médula, pueden modular la adhesión de las células del MM mediante la inducción del factor nuclear NF- κ B. La sobreexpresión de moléculas dependientes de dicho factor, tales como ICAM-1 y la molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM1), tanto en células del MM como del estroma medular, incrementa la capacidad de adhesión de células tumorales y estromales e induce la transcripción y secreción de citocina tales como IL-6 y VEGF en las BMSCs.⁶

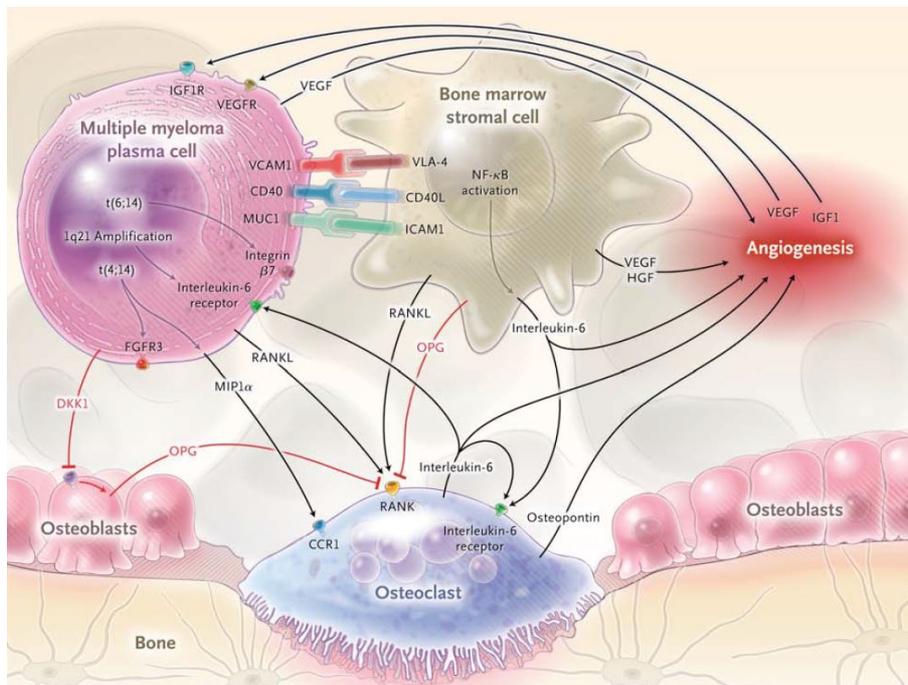


Ilustración 2. Interacción entre células plasmáticas y médula ósea en el mieloma múltiple.⁴

Las citocinas en el microambiente de la médula ósea, tales como IL-6, IFG-1, VEGF y TNF- α , median el crecimiento de las células del MM. De este modo, IL-6, IL-21 e IGF-1 se asocian a supervivencia de las células tumorales y resistencia a la apoptosis. VEGF y SDF-1 α juegan papeles importantes en la migración celular, mediada a través de una proteína dependiente de quinasa C (PKC).⁶ Otra de las citocinas que median el crecimiento de las células del mieloma y su proliferación, que de especial relevancia, es el factor de activación de células B (BAFF). BAFF es crucial en la interacción entre células del mieloma y el microambiente. Es secretado por los osteoclastos en el microambiente medular, y su señalización estimula la proliferación de las células del mieloma vía receptores de BAFF, activadores transmembrana moduladores de calcio y

el ligando interaccionador de ciclofilina (TAC1). Mediante la unión de BAFF a receptores TAC1 en células del mieloma se produce la activación de las rutas NF- κ B, cruciales en la patogenia del MM.⁷

Las lesiones óseas son causadas por un desbalance en la función de los osteoblastos y los osteoclastos. La inhibición de la vía Wnt suprime la función de los osteoblastos, mientras que la amplificación de la vía Rank y la acción de la proteína inflamatoria Macrofágica 1 alfa (MIP1 α) activan a los osteoclastos, dando como resultado el estímulo de la resorción ósea y su predominio.⁴

La inducción de moléculas pro-angiogénicas (como es el caso de VEGF, por ejemplo) incrementan la densidad microvascular en la médula ósea, lo que explica la estructura anómala de los vasos tumorales del mieloma.⁴

El compromiso del sistema inmune es una de las complicaciones capitales en pacientes con MM. El receptor 1 de muerte programada (PD-1, CD279) es un receptor de la superfamilia de las Ig que regula negativamente, mediante interacción con ligandos específicos (PD-L1), la señalización del receptor del antígeno de las células T. PD-1 es inducido en células T activadas y se expresa en células T agotadas. La unión de PD-1 regula al alza la expresión del factor de transcripción básico de leucina ATF-like (BATF), lo que lleva a un desajuste en la proliferación de las células T y la secreción de citocinas. Las células del MM expresan elevados niveles de PD-L1.⁶

1.2.2 Características biológicas

Las anomalías genéticas alteran la expresión de moléculas de adhesión en las células del mieloma, además de las respuestas a los estímulos de crecimiento en el microambiente. Interacciones entre células del mieloma y las células de la médula ósea o proteínas de la matriz extracelular que son mediadas por receptores de la superficie celular (integrinas, cadherinas, selectinas y moléculas de adhesión celular) aumentan el crecimiento tumoral, la supervivencia, migración y resistencia a fármacos.⁴

Hay dos tipos de anomalías citogenéticas en el MM: primarias y secundarias. Las anomalías primarias clasifican a la GMSI y al MM en diversos subtipos no superpuestos. Se cree que ocurren al tiempo que la GMSI y juegan un papel en la patogenia inicial de la misma. Las anomalías secundarias pueden ocurrir en el transcurso de cualquiera de los subtipos primarios de MM e influyen en el devenir de la enfermedad. A diferencia de las anomalías primarias pueden superponerse e incluso varias diferentes ocurrir en el mismo paciente.⁸

1.2.2.1 Anomalías Primarias

Estas anomalías clasifican al MM en varios subtipos. De hecho, cada una representa una única enfermedad distinta desde el punto de vista citogenético. Existen dos tipos principales de anomalías primarias: trisomías y translocaciones que implican a los genes de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina (IgH).³⁶ Ocasionalmente los pacientes pueden carecer, tanto de las translocaciones de la región IgH como de las trisomías, pero muestran monosomías aisladas del cromosoma 14, translocaciones en

la región de las cadenas ligeras pertenecientes al loci de los cromosomas 2 o 22, u otras anomalías. Algunos pacientes con MM no tienen anomalías citogenéticas detectables, aunque la mayor parte de las veces se debe a una muestra insuficiente en células plasmáticas para analizar.⁸

1.2.2.1.1 Translocaciones que implican al locus de Ig

De entre todas las translocaciones que implican a los locus de las inmunoglobulinas, la región de la cadena pesada de la misma (IgG) supone el 50-70% de los casos, mientras que la región de la cadena ligera (IgL) comprende menos del 20%.⁹ En cada translocación, un oncogen es intercalado en la región IgH en el cromosoma 14q32, ocurriendo en fases tempranas de la enfermedad.⁸ Dentro de la forma translocada se incluyen distintos subtipos a destacar:

- t(14;16)(q32;23): marcador de alto riesgo con una mediana de supervivencia de 2-3 años a pesar de tratamiento. Suele asociarse a anomalías en el cromosoma 13.⁹
- t(4;14)(p16;q32): es considerada tradicionalmente marcador de alto riesgo, aunque con la llegada de los nuevos agentes terapéuticos y el trasplante autólogo de progenitores ha pasado a un riesgo intermedio. Fenotípicamente se asocia a isotipos IgA y expresión de cadenas ligeras lambda.⁹ Hay un subgrupo especial que muestra niveles bajos de β 2-microglobulina y niveles altos de hemoglobina, representando un grupo de mejor pronóstico y mayor supervivencia tras el trasplante y terapia de alta dosis.⁹
- t(11;14)(q13;q32): yuxtapone la IgH con CCND1 lo que resulta en una sobreexpresión del oncogen CCND1. Fenotípicamente se asocia con mielomas oligosecretores, morfología linfoplasmocítica y expresión de cadenas ligeras lambda. Constituye la mayoría de casos de Mieloma IgM y el 50% de las Amiloidosis de cadenas ligeras.⁹ Se considera un marcador de riesgo estándar. Existen dos subgrupos: el que expresa CD20 que ha demostrado un establecimiento más lento de la remisión completa pero significativamente más larga, y el que no expresa CD20 que se asocia con mayor frecuencia a una remisión completa de adquisición más rápida pero de menor duración.⁹

1.2.2.1.2 Forma Trisómica

La forma trisómica del MM supone una copia extra de uno, o varios, de los cromosomas impares (3,5,7,9,11,15,17).⁸ La detección de trisomías por FISH, de forma exclusiva, no conlleva la misma buena información pronóstica que si son detectadas mediante estudios citogenéticos convencionales.⁹

1.2.2.2 Anomalías Secundarias

Se asocian con progresión de la enfermedad y se adquieren tardíamente en el curso de la misma.⁹ Varias pueden ocurrir dentro de cualquiera de los subtipos citogenéticos primarios del MM.⁸

- Monosomía del 13 o del(13q): inicialmente considerada como un marcador significativo de riesgo adverso. Sin embargo, estudios posteriores demostraron

que se trata, más que de un marcador de riesgo auténtico, de un marcador subrogado de hipodiploidia, translocaciones en IgH o proliferación. La monosomía 13/del(13q) es un evento temprano en la patogenia del MM.⁸

- **Delecciones en el cromosoma 17p (p53):** ocurren típicamente de forma tardía.⁸ Esta delección provoca la inactivación del gen supresor de tumores TP53,⁹ indicando un alto riesgo de progresión a MM. En pacientes de nuevo diagnóstico, implica un mal pronóstico en cuanto a supervivencia general o supervivencia libre de progresión, con una mediana de 2-3 años a pesar de tratamiento.⁸ El punto de corte para una delección clínicamente relevante del 17p varía según estudios pero está establecido entre un 40-60% de células plasmáticas con la mutación presente.⁹
- **Alteraciones del cromosoma 1q21:** esta ganancia se asocia a riesgo de progresión desde mieloma quiescente a MM y a un peor pronóstico.⁸
- **Otras:** disregulaciones epigenéticas, tales como la alteración en la expresión de microRNA y la metilación de genes.⁴

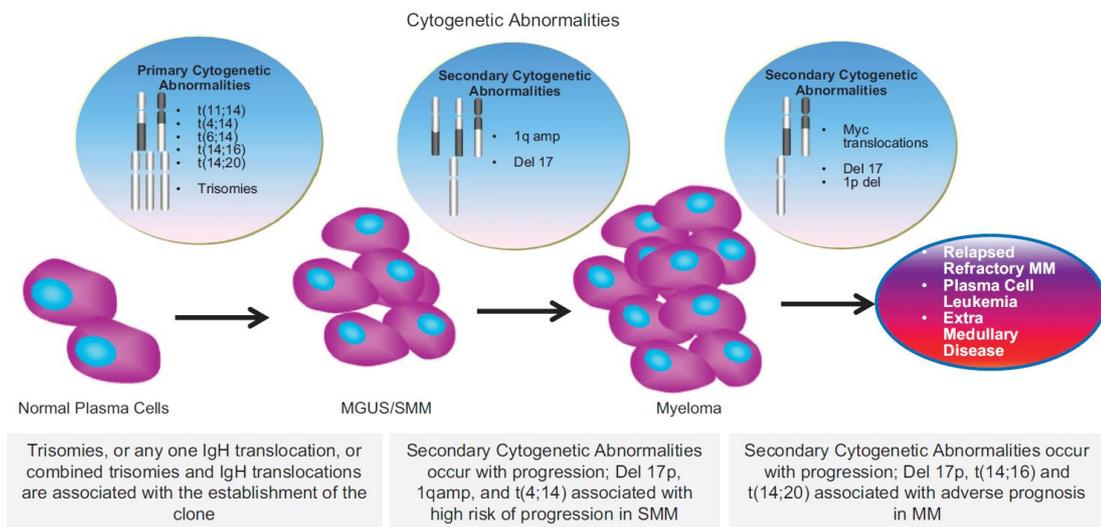


Ilustración 3. Anomalías citogenéticas en el mieloma múltiple.⁸

1.3 Epidemiología del MM

Por término medio, la enfermedad se encuentra en el segundo lugar, primero entre afro-americanos, en términos de incidencia de entre todos los cáncer hematológicos.¹¹ Se calcula que en 2012 se produjeron 17.935 nuevos casos de MM en Europa, con una tasa normalizada por edad de 5,5 casos por cada 100.000 habitantes y 10.390 muertes estimadas.¹⁰ Globalmente se reportan alrededor de 80.000 casos nuevos cada año, representando aproximadamente el 1% de los casos nuevos de cáncer y el 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas. La incidencia aumenta con la edad, hecho indicativo de la acumulación de cambios epigenéticos y genéticos durante el desarrollo de la enfermedad.¹² La edad media de los pacientes con MM es de 62 años en el caso de los varones y de 61 años en el caso de las mujeres, y un 75% de estos varones, así como un 79% de estas mujeres, son mayores de 70 años.² Aunque los varones se ven afectados más que las mujeres (59% vs. 41%), las tasas de mortalidad por sexos para la enfermedad son prácticamente las mismas.¹¹ Véase anexos 1 y 2.

Los factores de riesgo correspondientes al MM son: edad avanzada, sexo masculino, raza negra (afro americana), obesidad, exposición a la radiación, antecedentes familiares de MM y sufrir GMSI o plasmocitoma solitario.¹³

La mediana de la supervivencia era menos de un año antes del uso de agentes alquilantes, como el melfalán, en la década de 1960. Antes de 1997, dicha mediana era de casi 2,5 años. En la siguiente década, la supervivencia mejoró hasta casi los 4 años, gracias a la introducción del tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Recientemente se han producido avances en la supervivencia de los pacientes con MM en recaída y de nuevo diagnóstico, debido a la introducción de IPs e IMiDs y debido a las mejoras en los tratamientos de soporte,¹⁴ de forma que la mediana de la supervivencia global para pacientes diagnosticados desde 2006 a 2010 es de 6,1 años. Los pacientes de edad avanzada se están viendo más beneficiados que en el pasado y la mortalidad temprana se ha reducido en el caso de pacientes de nuevo diagnóstico, lo que se atribuye al efecto del tratamiento de primera línea con nuevos fármacos.¹⁵

1.4 Definición del MM

El Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) ha actualizado recientemente su definición consensuada del MM, incluyendo biomarcadores asociados a un riesgo elevado de desarrollo de características CRAB en pacientes que previamente se habían considerado como MM quiescente (MMQ o Smoldering Myeloma).¹⁶ La inclusión de estos biomarcadores, además de las características CRAB, signos clínicos de daño orgánico específico, podría permitir el tratamiento precoz y, a su vez, mejorar la supervivencia.¹⁶ Los criterios de diagnóstico del IMWG para el MM se resumen en la ilustración 4.

Ilustración 4. Criterios diagnósticos del IMWG para mieloma múltiple.¹⁶

Definición de MM
Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma* óseo o extramedular demostrado mediante biopsia y uno o más de los siguientes acontecimientos definitorios de mieloma:
<ul style="list-style-type: none">• Acontecimientos definitorios de mieloma<ul style="list-style-type: none">- Evidencia de daño orgánico específico atribuible a un trastorno proliferativo de CP subyacente, específicamente:<ul style="list-style-type: none">- Hipercalcemia: calcio sérico $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) más alto que el límite superior de la normalidad o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL).- Insuficiencia renal: CrCl <40 mL/min (estimado o medido) o creatinina en suero >177 μmol/L (>2 mg/dL).- Anemia: valor de hemoglobina >20 g/L por debajo del límite inferior normal, o un valor de hemoglobina inferior a 100 g/L.- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía, TC o PET-TC óseas[†].- Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:<ul style="list-style-type: none">- Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 60\%$*- Tasa de CLL implicadas y no implicadas ≥ 100.- >1 lesión focal (>5 mm) en estudio de RM.
<small>CrCl = aclaramiento de creatinina; TC = tomografía computarizada; d = deci; CLL = cadena ligera libre; g = gramo; IMWG = Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma; L = litro; CL = cadena ligera; LIN = límite inferior a la normalidad; μ = micro; m = mili; mm = milímetro; MM = mieloma múltiple; mol = mol; RM = resonancia magnética; CP = célula plasmática; PET-TC = tomografía por emisión de positrones, (PET por sus siglas en inglés) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa con TC); *clonalidad establecida mediante restricción de CL κ/λ en citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia; en caso de disparidad, utilizar el valor más alto. [†]si $<10\%$ de CP clonales en médula ósea, se requiere >1 lesión ósea para distinguir MM de plasmocitoma solitario con afectación medular mínima.</small>
<small>Tabla extraída de la publicación de Rajkumar et al., 2014</small>

1.4.1 Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI)

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es un estadio premaligno asintomático, y casi siempre precede al desarrollo del MM.¹⁶ Se presenta en un 3%- 4% de los individuos mayores de 50 años y se caracteriza por la ausencia de características CRAB.¹⁶ Hay tres subtipos de GMSI: GMSI no-IgM, GMSI IgM y GMSI de cadenas ligeras. Cerca del 80% de los casos de MM van precedidos por la presencia de GMSI de inmunoglobulina no IgM y el otro 20% por la presencia de GMSI de inmunoglobulina de cadena ligera, mientras que la GMSI de inmunoglobulina IgM se asocia más bien a un riesgo de progresión a Macroglobulinemia de Waldenström. La cantidad y el subtipo de proteína M al diagnóstico, básicamente la IgA, y una alteración del ratio sérico de cadenas ligeras libres son dos factores pronósticos bien establecidos para la progresión.¹⁷

La GMSI evoluciona a MM en una tasa aproximada del 0.5% al 1% al año.¹⁶ Los criterios de la GMSI se resumen en la ilustración 5. Aparte de la edad, numerosos factores se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de GMSI, incluyendo la raza afroamericana y la historia familiar de mieloma, lo que sugiere una predisposición genética.¹⁷

Ilustración 5. Criterios de la GMSI.¹⁶

Tipo de GMSI	Definición	Velocidad de progresión	Principales acontecimientos de la progresión
No IgM	Proteína M en suero (no IgM) <30 g/L CP clonales en médula ósea <10% Sin daño orgánico específico (CRAB) o amiloidosis atribuible a la proliferación de CP.	1% al año	MM, plasmocitoma solitario, amiloidosis asociada a Ig
IgM	Proteína M en suero <30 g/L Infiltración linfoplasmocítica de médula ósea <10% Sin anemia, síntomas generales, hiperviscosidad, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia u otro daño orgánico específico atribuible a trastorno linfoproliferativo.	1,5% al año	Macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis asociada a Ig
CL	Tasa de CLL anormal (<0,26 o >1,65). Aumento de la concentración de cadena ligera involucrada (κ con >1,65, λ con <0,26). Sin expresión de la cadena pesada de la inmunoglobulina en IF. Sin daño orgánico específico (CRAB) o trastorno proliferativo de CP clonales en la médula ósea <10% Proteína M en orina <500 mg/24 h.	0,3% al año	MM de CL, amiloidosis de cadenas ligeras

CRAB = hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas; CLL = cadena ligera libre; g = gramo; CP = cadena pesada; IF = inmunofijación; IgM = inmunoglobulina; L = litro; CL = cadena ligera; mg = miligramo; proteína M = proteína monoclonal; GMSI = gammapatía monoclonal de significado incierto; CP = células plasmáticas

Tabla extraída de la publicación de Rajkumar et al., 2014

Los pacientes con GMSI no requieren tratamiento, sino que se reevalúan cada 6 meses y, si permanecen estables, anualmente. Recientes estudios han demostrado que una vigilancia adecuada ha mejorado la supervivencia significativamente. De hecho, una concentración de proteína M baja (< 0,5 g/dL) al diagnóstico se asociaba con MM de peor supervivencia, presumiblemente porque esos pacientes no eran seguidos de cerca por la posible progresión de la enfermedad. Numerosos factores de riesgo vinculados al estilo de vida y al ambiente han sido propuestos como participantes en la

progresión de GMSI a MM, de los cuáles la obesidad es actualmente, el más consistente.¹⁷

1.4.2 MM Quiescente (MMQ)

El MM quiescente (MMQ) representa un estadio clínico intermedio entre la GMSI y el MM. La tasa de progresión a los 5 años después del diagnóstico es del 10% al año.^{16,18} Al igual que en la GMSI, el diagnóstico del MMQ depende de la ausencia de síntomas CRAB.¹⁶ El MMQ se determina por:

- 1) Presencia de proteína M en suero ≥ 3 g/dL o proteína M en orina ≥ 500 mg/24 horas y CP clonales en médula ósea del 10% al 60%.
- 2) Ausencia de acontecimientos definitorios de mieloma o amiloidosis.¹⁶

Permanece como el mayor dilema clínico por qué un subgrupo de pacientes tienen un curso indolente que se asemeja al de la GMSI, mientras que otros pacientes sufren un curso más agresivo descrito como “evolving mieloma”.

La mediana del tiempo de progresión hacia MM es de 27 meses para el MMQ IgA y de 75 meses para el MMQ IgG. El MMQ de cadenas ligeras tiene una probabilidad acumulada de progresión a MM activo del 28% a los 5 años, 45% a los 10 años y 57% a los 15 años. Los factores asociados a mayor riesgo de progresión están principalmente basados en la cantidad y el subtipo de proteína M, la alteración del ratio sérico de cadenas ligeras libres, la carga tumoral medular, el porcentaje células plasmáticas con marcadores aberrantes, las alteraciones citogenéticas y la afectación ósea en RMN.

El seguimiento habitual para el MMQ es reevaluar al paciente cada 3-4 meses. En pacientes de bajo riesgo de progresión, puede espaciarse a semestral tras los 5 primeros años. Los estudios de imagen deben repetirse si se advierten cambios clínicos o en las concentraciones de proteína M. Para pacientes de alto riesgo, el seguimiento debe continuarse indefinidamente, incluyendo estudios de imagen periódicos para descartar una progresión asintomática.¹⁷

Pacientes con MMQ pueden iniciar terapia sin tener que esperar al desarrollo de características CRAB si las pruebas durante el seguimiento demuestran el desarrollo de otros eventos definitorios de mieloma (MDE) o la temprana detección de enfermedad ósea vinculada al MM.

1.4.3 Formas especiales

- Plasmocitoma solitario

Los plasmocitomas solitarios son lesiones únicas óseas, o de tejidos blandos, con presencia de CP clonales demostrable mediante biopsia, pero sin evidencia de CP clonales en médula ósea. Los estudios de extensión son negativos y no existe daño orgánico específico (características CRAB) como en el MM, atribuible a un trastorno proliferativo de las células plasmáticas. Se tratan con RT local exclusivamente y evolucionan a MM con una tasa de aproximadamente el 10% a los 3 años.¹⁶ Véase anexo 3.

- Enfermedad Extramedular (EMD)

El término “enfermedad extramedular” (EMD) se refiere a las células de MM que se encuentran fuera de la médula ósea (el hígado, la piel, el sistema nervioso central, los riñones.. o la LCP). La EMD se presenta rara vez en pacientes de nuevo diagnóstico, su incidencia es mayor en pacientes con MM en recaída y refractario, y se asocia a una supervivencia global reducida.¹⁹ Los plasmocitomas solitarios no deberían considerarse un tipo de EMD.²⁰

- Leucemia de células plasmáticas (LCP)

La leucemia de células plasmáticas (LCP) primaria es poco frecuente y aparece a edades más tempranas. Es el más agresivo de los trastornos de dichas células, con un pronóstico muy desfavorable. Debuta con mayor frecuencia que el MM con implicación extramedular, anemia, trombocitopenia, elevación de β -2-microglobulina y LDH en suero, hipercalcemia e insuficiencia renal. En lo que respecta a mutaciones y anomalías citogenéticas, la LCP primaria se asemeja al MM terminal.²¹

1.5 Signos y Síntomas del MM

Clásicamente la clínica de MM se resume en los criterios CRAB (hipercalcemia, daño renal, anemia y afectación ósea). Además los pacientes cuentan un Síndrome General en el 20% de los casos aproximadamente.

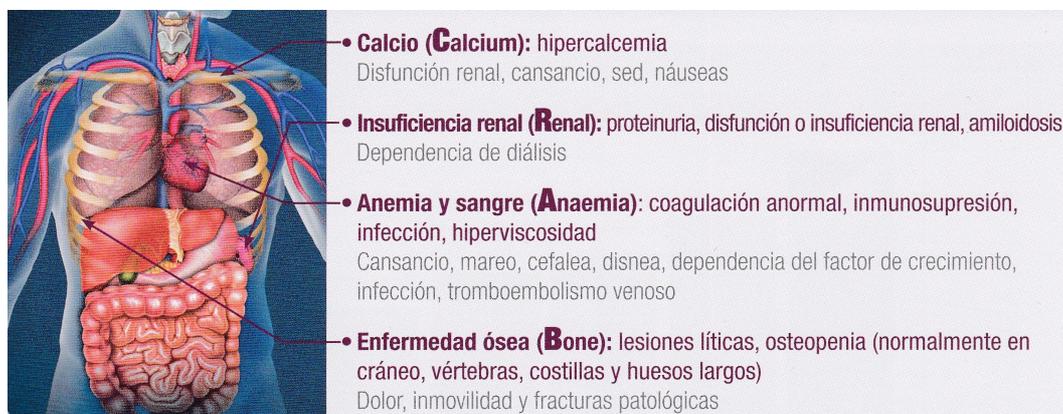


Ilustración 6. Manifestaciones CRAP del mieloma múltiple.^{81, 82}

Los síntomas aparecen a medida que las células tumorales del MM sustituyen a las células normales en la médula ósea.¹³ La anemia, que afecta a dos tercios de los pacientes con MM, provoca debilidad, disnea, mareos y fatigabilidad. La trombocitopenia puede ser causa de hemorragias y hematomas. La leucopenia y la hipogammaglobulinemia pueden conducir a un aumento de infecciones prolongadas y refractarias a los tratamientos habituales.¹³

La acumulación del componente monoclonal se asocia principalmente a afectación ósea y renal. Por un lado, cerca de dos tercios de los pacientes con MM presentan dolor óseo en su cuadro clínico inicial.²² El aumento de la actividad de los osteoclastos

provoca lesiones óseas líticas, osteoporosis, fracturas y dolor óseo, sobre todo en la espalda, la cadera y el cráneo. La compresión medular, causada por el aplastamiento vertebral, puede provocar un dolor intenso y repentino en la espalda, así como pérdida de sensibilidad y/o fuerza en las extremidades inferiores.^{13,22} La hipercalcemia secundaria puede causar sed intensa, polaquiuria, deshidratación, estreñimiento importante, pérdida de peso, etc.¹³ Por otro lado, una cuarta parte de los mismos presentan afectación renal de distintos tipos: riñón de mieloma por depósito de cilindros de cadenas ligeras y/o pesados en la luz de los túbulos renales, tubulopatía proximal por daño directo de las cadenas ligeras, síndrome nefrótico, etc.¹³

1.6 Diagnóstico del MM

En un estudio inicial con sospecha de MM deberán realizarse las siguientes pruebas:²³

- Hemograma con VSG.
- Bioquímica con función renal, proteínas totales, albúmina e ionograma.
- Electroforesis en suero y orina de 24h.
- Dosificación de inmunoglobulinas y β 2-microglobulina.
- Inmunofijación en suero y orina para caracterizar el componente monoclonal.
- Cociente de cadenas ligeras libres (CLL) en suero.
- Aspirado medular y biopsia ósea para cuantificar la infiltración plasmática y hacer los estudios biológicos para evaluar el pronóstico: inmunofenotipo, citogenética y FISH (hibridación in situ con fluorescencia).
- Serie ósea radiológica de la columna vertebral, la pelvis, el cráneo, los húmeros y los fémures para evaluar el daño óseo. En la actualidad está siendo sustituida por la TC de baja resolución que hoy en día se considera el "gold standard". Se aconseja añadir la RNM para aclarar los focos óseos sintomáticos y descartar compresión medular y el PET/TC en caso de plasmocitomas y afectación extramedular.²⁴ El IMWG ha clarificado que la presencia de osteoporosis, fracturas por compresión vertebral o cambios óseos densitométricos en ausencia de lesiones líticas no es suficiente para considerarse como enfermedad ósea del MM.²⁵

Hoy en día se está estudiando el empleo de la metionina como radiotrazador; la cuál, se ha visto que aporta información precisa de enfermedad tanto extra como intramedular, incluso superior a la que aporta la FDG; y esto, en cualquier estadio de la enfermedad. Como mecanismo de captación emplea el transportador de aminoácidos tipo-L 1 (LAT1), que se ha demostrado que está sobreexpresado en células del MM. La positividad del MET-PET es independiente de que aumente el FLC y/o de la elevación del gradiente M.⁷⁸

1.6.1 Estudio inmunofenotípico

Recientes estudios se están dirigiendo a la detección de granulaciones en el citoplasma de las células del mieloma, mediante tinción con May-Giemsa. Su presencia permite clasificar a la enfermedad como un mieloma portador de gránulos (GM), siempre que superen el 10% de las células totales. Los pacientes con GM expresan de forma significativamente superior CD56 y CD49e. El CD56 es una molécula de adhesión

celular neural que media la adhesión célula-célula y célula-matriz, cuya expresión se ha visto en mayor cuantía en pacientes con lesiones osteolíticas. Sin embargo, la ausencia de este marcador se ha visto en algunos pacientes vinculada a mayores títulos de β 2-microglobulina, proteinuria Bence-Jones, insuficiencia renal, trombocitopenia y en resumen, supervivencias más cortas en términos generales. El CD49e es el antígeno de expresión muy tardía 5 (VLA-5), perteneciente a la familia de las integrinas, que juega un papel importante en la adhesión celular. Las células del mieloma que expresan VLA-5 han sido descritas como células que no responden a IL-6 y secretoras de una alta cantidad de proteína M.²⁶

1.6.2 Estudio genético

- **Citogenética Convencional**

El cariotipo muestra generalmente las metafases normales de los elementos mieloides. Sin embargo, el rendimiento de las metafases per sé se considera predictor pronóstico adverso. Las anomalías citogenéticas en el MM son complejas con frecuentes aberraciones cromosómicas y numéricas.⁹

- Hiperdiploidía: comúnmente implica trisomías de los cromosomas 3,5,7,9,11,15,19 y 21. Es considerada una anomalía genética primaria en el MM y suele asociarse a mejor pronóstico. Fenotípicamente se asocia a isotipos IgG, expresión de cadenas ligeras kappa y a pacientes más mayores.⁹
- Hipodiploidía: comúnmente implica monosomías de los cromosomas 13,14,16 y 22. Más del 85% de los subtipos no-hiperdiploides se asocian con translocaciones IgH. Fenotípicamente están vinculados a isotipos IgA, expresión de cadenas ligeras lambda, pacientes más jóvenes y enfermedad más agresiva.⁹

- **FISH**

A diferencia de los estudios de citogenética convencional, la detección de anomalías citogenéticas mediante FISH se realiza en interfase, siendo independiente de la actividad proliferativa de las células plasmáticas. Su potencial limitación de sensibilidad, en proporción a las células plasmáticas presentes en médula ósea, puede solventarse mediante las adecuadas técnicas para seleccionar este tipo de células. En el caso de las translocaciones, estas pueden ser detectadas por estrategias de fusión dual o de ruptura, siendo la primera la más favorable por su menor tasa de falsos positivos.⁹ Merece la pena destacar la especial connotación negativa de algunas de ellas:

- Delección 17p (p53)
- Reordenamientos de la IgH en relación con translocaciones (4;14) y (14;16)
- Alteraciones en el brazo corto del cromosoma 1

1.7 Pronóstico del MM

El MM es una enfermedad heterogénea. Se han definido subtipos de MM mediante técnicas citogenéticas, FISH, perfiles de expresión génica y secuenciación de ARN y ADN. Estos subtipos pueden comportarse de manera diferente desde el punto de vista

clínico y responder de un modo distinto al tratamiento. También existen características específicas del paciente que pueden afectar a la evolución de la enfermedad y que pueden influir en la respuesta al tratamiento, y deberán tenerse en cuenta al elegir dicho tratamiento a fin de optimizar los resultados.²⁷

- **Características de la enfermedad**

En 2005 se publicó el ISS, que incluye los niveles bajos de albúmina y los niveles elevados de β 2-microglobulina, siendo esta última además reflejo de la disfunción renal tanto como la carga tumoral. No obstante, existen otros factores que dependen del tumor o de su microambiente: índice de proliferación mitótica, niveles séricos de lactato deshidrogenasa, presencia de enfermedad extramedular, presencia de células plasmáticas circulantes en sangre periférica y anomalías citogenéticas.²⁸

- **Respuesta al tratamiento**

No podemos identificarlas al momento del diagnóstico. Son datos como la ausencia de respuesta a la terapia y la recaída temprana: actualmente la falta de respuesta completa no se considera como enfermedad de “alto riesgo”, por el contrario, la recaída dentro del primer año tras el TASPE sin terapia de mantenimiento sí sería considerada enfermedad de “alto riesgo”. Según estudios de la Universidad de Arkansas, el punto de corte para definir qué se puede considerar como recaída temprana estaría en los 3 primeros años.²⁸

El IMWG ha combinado el Sistema de Estadificación Internacional con las anomalías cromosómicas detectadas mediante FISH tras la concentración de células CD138+ y con la concentración sérica de LDH, elaborando así un ISS revisado (R-ISS). Los criterios se muestran en la ilustración 7 junto con las estimaciones de supervivencia asociadas a los estadios revisados. El R-ISS permite la estratificación de pacientes de nuevo diagnóstico conforme al riesgo relativo de supervivencia.²⁹

Ilustración 7. Criterios del R-ISS y supervivencia.²⁹

Estadio R-ISS	Criterios	SG a los 5 años	SLP a los 5 años
Estadio I	β -2-microglobulina en suero <3,5 mg/L albúmina sérica \geq 3,5 g/dL riesgo estándar de AC mediante iFISH (sin alto riesgo de AC) LDH normal	82%	55%
Estadio II	Estadio II o III no R-ISS	62%	36%
Estadio III	β -2-microglobulina en suero \geq 5,5 mg/l Y alto riesgo de AC mediante iFISH (presencia de del(17p) o t(4;14) o t(14;16) O BIEN concentración elevada de LDH en suero	40%	24%

AC = anomalías cromosómicas; d = deci; g = gramo; iFISH = hibridación *in situ* con fluorescencia en interfase; ISS = Sistema de Estadificación Internacional; L = litro; LDH = lactato deshidrogenasa; mg = miligramo; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; R-ISS = Sistema de Estadificación Internacional revisado; t = translocación

Tabla extraída de la publicación de Palumbo et al., 2015

La detección e interpretación de las anomalías citogenéticas, si bien no de forma exclusiva, es de vital importancia para establecer el pronóstico y la estratificación del MM en base al riesgo. Los estudios demuestran que los pacientes con citogenéticas de

alto riesgo tienen una mediana de supervivencia general menor a 2-3 años a pesar de los mejores tratamientos posibles.⁸ En base a lo expuesto se definen las siguientes categorías (Véase anexo 4):

- Enfermedad de Alto Riesgo.
 - Hipodiploidía y cariotipo complejo
 - t(4;14) y t(14;16)
 - Alteraciones de 1q
 - Delección 17p (p53)
 - Elevación de los niveles séricos de β 2M o de LDH
 - Clasificación ISS Estadio III
- Enfermedad de Riesgo Estándar.
 - Hiperdiploidía
 - t(11;14)
 - Niveles séricos normales de β 2M o de LDH
 - Clasificación ISS Estadio I.⁴

1.7.1 Índice Pronóstico del Mieloma

La relación entre cáncer e inflamación ha sido sujeto de interés desde que Rudolf Virchow percibió una conexión entre ambos fenómenos en 1863. La inflamación sistémica y la respuesta inmune desencadenada a raíz del cáncer son considerados componentes críticos tanto para la progresión tumoral como para el microambiente tumoral. En este contexto, numerosos estudios se han focalizado en la investigación de marcadores eficaces para medir la inflamación sistémica que aparece como respuesta en los pacientes con cáncer. Estos marcadores incluyen la proteína C reactiva (PCR), la albúmina y los ratios neutrófilo-linfocito (NLR) y plaqueta-linfocito (PLR).³⁰

El Índice Pronóstico del Mieloma (MPI), que consiste en los marcadores inflamatorios previos al tratamiento, se considera una posible herramienta cooperativa para la estratificación del riesgo y la predicción de la supervivencia. De hecho, ha demostrado significación pronóstica independientemente a la edad, función renal y exposición a nuevos agentes terapéuticos. Por tanto se puede considerar complementaria al ISS. Se basa principalmente en la medición de la PCR, el NLR y el recuento plaquetario.³⁰

Aunque serán detallados más adelante, por su especial relevancia, se hará una breve introducción sobre la implicación del NLR y el PLR. La respuesta inmune innata a la inflamación sistémica se presenta clínicamente como neutrofilia y linfopenia relativa. La neutrofilia es inducida por migración de neutrófilos, estimulación de progenitores por los factores de crecimiento y apoptosis retardada. Los mecanismos responsables para la linfopenia incluyen la redistribución de linfocitos dentro del sistema linfático y principalmente, la aceleración de la apoptosis. El NLR refleja directamente el balance entre la neutrofilia y la linfopenia; demostrado como reflejo directo del grado de estado inflamatorio protumoral.³⁰

La PCR es un conocido reactante de fase aguda, que refleja la lesión tisular y la inflamación sistémica. Actualmente, una PCR elevada, se sabe que se relaciona como factor pronóstico adverso en varios cánceres, incluyendo el MM. Esta relación se puede

explicar por varios mecanismos: Primero, el crecimiento tumoral puede causar directamente inflamación del tejido circundante y esto deriva en un incremento de las proteínas de fase aguda, como la PCR. Segundo; las citocinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral estimulan la síntesis de PCR en pacientes con cáncer. Por tanto, niveles elevados de PCR reflejan concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias. Además, la PCR circulante actúa directamente en las células tumorales y contribuye a la progresión tumoral, por lo tanto niveles elevados de PCR en pacientes con cáncer pueden reflejar la agresividad intrínseca del tumor.³⁰

Generalmente, la trombocitosis, marcador de inflamación sistémica, se asocia a pobres resultados en varios cáncer sólidos. Contrariamente a estos datos, un recuento plaquetario bajo o un PLR inverso, se ha demostrado como factor pronóstico pobre en pacientes con MM. Esto es porque la trombocitopenia es considerada como reflejo directo de la carga tumoral, ya que la trombopoyesis normal es inhibida gradualmente a medida que las células plasmáticas malignas van acumulándose en la médula ósea. Además, se sabe que las citocinas proinflamatorias reducen la trombopoyesis en el MM, e incluso la semivida de las plaquetas es reducida considerablemente. En resumen; la trombocitopenia puede reflejar un pronóstico adverso en el MM por la combinación de la localización anatómica, citocinas inhibitorias y un turnover incrementado.³⁰

1.7.1.1 NLR y PLR

Como hemos comentado previamente, la inflamación es una de las marcas distintivas del cáncer y la respuesta inflamatoria asociada a tumores tiene un papel vital promoviendo la génesis de los tumores induciendo el crecimiento de las células tumorales, angiogénesis e inestabilidad genómica.³¹

La inflamación sistémica se asocia con alteraciones en sangre periférica, algo que puede ser detectado mediante el ratio neutrófilo-linfocito (NLR). Recientemente el ratio plaqueta-linfocito (PLR) se ha introducido como otro parámetro medible de inflamación. Las células tumorales del MM inducen selectivamente linfopenia y trombocitopenia pero tienen menos impacto en células mieloides, especialmente monocitos. Pacientes de mieloma de reciente diagnóstico se caracterizan por un elevado NLR y MLR (monocito-linfocito). La suma de elevados NLR y MLR y el descenso en el PLR se asocian a características clínico-patológicas desfavorables y por tanto tienen un impacto negativo en la supervivencia del MM. Las células del MM no pueden simplemente desplazar a las células hematopoyéticas sobre la infiltración medular, pero pueden modular selectivamente el microambiente medular.³¹

Las células derivadas de monocitos son muy importantes tanto para la supervivencia del MM como para el escape inmune. Especialmente, macrófagos, células supresoras mieloides y células dendríticas son las que juegan ese papel crucial para la supresión inmune en el MM. Estas células son reclutadas por células del MM para crear un microambiente inmunosupresivo para la supervivencia tumoral, lo que explica porque los pacientes tienen niveles normales de monocitos a pesar de la invasión medular. Los monocitos activados promueven la situación de privilegio inmune y la progresión de la

enfermedad a través del PD-L1, razón que podría explicar que las células del MM preserven selectivamente un pool de células precursoras mieloides.³¹

Se ha confirmado que los pacientes de MM tienen niveles significativamente más altos de NLR y MLR, mientras que el PLR es similar al de personas sanas. Un elevado NLR se ha referenciado como indicador de mal pronóstico, especialmente asociado a niveles elevados de β 2-microglobulina.³¹

El PLR se ha introducido como un marcador potencial para determinar la inflamación y un ratio elevado se asocia a mal pronóstico. Las plaquetas activadas secretan numerosas citocinas necesarias para el crecimiento de las células del mieloma, incluyendo IL-6, VEGF, SDF-1 α e IGF-1, afectando así al microambiente del MM.³¹

Un elevado NLR y PLR indican que el balance entre la inflamación y la antiinflamación en el tumor pueden estar desajustados, y la respuesta inflamatoria promueve la formación del tumor correlacionándose con un pronóstico peor. Se ha demostrado que la respuesta al tratamiento con quimioterapia convencional es significativamente más alta en pacientes con un bajo NLR. Un NLR $>$ o igual a 2 tiene un impacto pronóstico negativo en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión en pacientes ancianos con MM o en estadios avanzados de la enfermedad. El NLR es un parámetro que puede ser fácilmente calculado a partir de una muestra de sangre periférica, de modo que puede ser empleado fácilmente en la rutina clínica.³²

2. Terapéutica del MM

2.1 Visión General del Tratamiento del MM

En la última década, la introducción de nuevas terapias para pacientes con MM ha duplicado la supervivencia y, principalmente, la calidad de vida de los pacientes. En comparación con las tres décadas previas en las que el tratamiento se basaba en agentes alquilantes, Antraciclinas y corticoesteroides, inmunomoduladores (IMiD) como la talidomida y lenalidomida, e inhibidores del proteasoma (IP), por ejemplo, bortezomib, así como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).³³ Véase anexo 5.

Los pacientes de edad avanzada tienen actualmente una supervivencia más larga que antes, mientras que las mejoras en la supervivencia que se observaron entre los pacientes más jóvenes en la primera mitad de la década se han estancado, lo que indica la necesidad de continuar mejorando los tratamientos del MM. Esta necesidad se está viendo satisfecha, en parte, por los nuevos agentes pertenecientes a clases de fármacos ya existentes, por ejemplo, el IMiD pomalidomida y el IP carfilzomib (33); así como por el desarrollo de nuevas clases de tratamientos antimieloma con nuevos mecanismos de acción, por ejemplo, anticuerpos monoclonales (AcM) como daratumumab.³⁴

El MM no es una sola enfermedad y las opciones de tratamiento deberían basarse en factores pronósticos; como la citogenética al diagnóstico y seguimiento, y las características basales del paciente (estado físico, fragilidad o edad como predictores

de la tolerabilidad al tratamiento).³⁵ La enfermedad sintomática debe ser tratada inmediatamente, mientras que la asintomática requiere sólo de observación; ya que el tratamiento temprano con la quimioterapia convencional no ha demostrado beneficio. Ensayos actualmente están tratando de evaluar la capacidad de IMiD para retrasar la progresión de la enfermedad a un MM sintomático. La estrategia de tratamiento está principalmente vinculada a la edad y al ECOG.⁴

2.2 Mecanismos de Resistencia en el MM

Durante la quimioterapia convencional; tal como es el caso de la Vincristina y la doxorrubicina, la acumulación de fármacos induce la expresión de genes de multirresistencia (MDR) y de glucoproteína-p en las células tumorales. El microambiente medular puede otorgar resistencia a los fármacos a través de dos mecanismos principales: 1) la adhesión de células tumorales, que implica la unión de células del MM a fibronectina, lo cuál induce a KIP1 otorgando una resistencia mediada por la adhesión, 2) mecanismo dependiente de citocinas que dan lugar a una secuencia anti-apoptótica; la cuál induce a JAK/STAT y PI3K/AKT, que median en la resistencia. La IL-6 induce resistencia a dexametasona a través de la activación de JAK/STAT y regulando al alza proteínas anti-apoptóticas como BCL-XL, MCL1 (secuencia 1 de célula mieloide de leucemia) e incluso SHP2 (tirosin-fosfatasa 2 homóloga de SRC), la cuál bloquea la activación de RAFTK inducida por dexametasona y la consiguiente apoptosis. Tanto IL-6 como IGF-1 inhiben la apoptosis inducida por fármacos en células del MM a través de las rutas de señalización de PI3K/AKT y NFK-Beta, que llevan a la expresión de proteínas inhibitorias como IAPs (proteína inhibidora de la apoptosis), FLIP (proteína inhibitoria FLICE), cIAP2 (inhibidor de la apoptosis celular-2), a1/BFL1 y XIAP (proteína inhibidora de la apoptosis cruzada X). Ni bortezomib ni talidomida u otros IMiD pueden bloquear la señalización JAK/STAT o PI3K/AKT.⁶

Los microRNA juegan un papel en la multirresistencia a fármacos modulando las proteínas transportadoras, las proteínas relacionadas con el ciclo celular, dianas de los fármacos, procesos de autofagia, microambiente tumoral, señales de supervivencia celular y rutas de apoptosis. Las células transfectas con pre-miRNA-15A y pre-miRNA-6-1 muestran los siguientes efectos: 1) fosforilación incrementada de la proteína inhibitoria IκB, lo que indica la implicación en rutas de NF-κβ. 2) secreción significativamente disminuida de VEGF, lo que sugiere el papel antiangiogénico de los miRNA. 3) inhibición de la migración en respuesta a SDF-1.⁶

Los dianas de los predichos genes incluyen a genes implicados en la regulación del ciclo celular, el crecimiento, la apoptosis y rutas de conjugación con ubiquitina; por ejemplo: miR-21 va dirigido a Rho-B, PTEN y BTG2, además de controlar rutas dependientes de STAT3/IL-6, AKT y NF-κβ. El inhibidor de miR-21 muestra un efecto sinérgico con dexametasona, doxorrubicina y bortezomib, lo que indica que miR-21 pueda estar implicado en la mediación de la resistencia a fármacos. Otro ejemplo es miR-29b que aparece significativamente regulado a la baja en las células resistentes a bortezomib y en células resistentes a IP de segunda generación; como serían carfilzomib o ixazomib. Bortezomib promueve la acumulación de proteínas poliubiquitiladas e induce la formación del agregasoma y autofagosoma para el

aclaramiento de proteínas, la supervivencia tumoral y la resistencia a fármacos. El Factor activador de la transcripción 4 (ATF4), una proteína Transmembrana del retículo endoplásmico; y la proteína 1 de cadena ligera 3b asociada a microtúbulos (LC3B), uno de los factores clave en la formación del autofagosoma; juegan un papel crítico en la activación de la autofagia y la protección de las células tumorales de la muerte inducida por bortezomib, representando un mecanismo potencial de resistencia.⁶

La evolución clonal de las células del MM es otro posible mecanismo de resistencia a fármacos. La hiperexpresión del gen relacionado con el proteasoma, PSMD4, es altamente sensible a la amplificación del cromosoma 1q21 y se ha asociado con resistencia al bortezomib. MM con ganancia 1q han demostrado tener mal pronóstico y pacientes con MM en recaída o refractario que reciban tratamiento con lenalidomida y dexametasona en presencia de del (13) y t(4;14) han mostrado tasas de respuesta más bajas y medianas de PFS más bajas. La expresión de B7-H1 (PD-L1) está sobre-regulada en la superficie de las células de pacientes con MM. Comparado con las células del mieloma humanas B7-H1-, las células del mieloma B7-H1+ han demostrado ser más proliferativas y menos susceptibles a dexametasona y melfalán, y suelen acompañarse de mayor expresión de Bcl-2 y FasL. Los niveles de PD-L1 han sido hallados en mayor expresión en pacientes con mieloma en recaída o refractario a tratamientos.⁶

También se ha descrito una subpoblación de células plasmáticas CD34+CD138+B7-H1+CD19- en pacientes con MM que expresan con frecuencia Ki67, marcador de proliferación, que limita los beneficios clínicos del trasplante autólogo. Otro mecanismo de resistencia implica la inactivación epigenética de genes como RASD1. La metilación de dicho gen, que codifica para proteínas de la familia Ras inducidas por dexametasona y que suprime el crecimiento celular, se ha correlacionado con resistencia a dexametasona.⁶

El concepto de las células madre del cáncer fue introducido a finales de los 90. Tradicionalmente, las células del cáncer que sobreviven a la quimioterapia y adquieren resistencia a fármacos se cree que dan lugar a una población de células cancerosas resistentes a través de modulación de mecanismos como inactivación de fármacos, cambios en la expresión de dianas celulares, supresión de la acumulación de fármacos e inhibición de la activación de fármacos. Las rutas Notch, Wnt y Hedgehog juegan un papel en la regulación de las células madre y la patogénesis de multitud de cáncer, incluido el MM. La señalización derivada de una activación aberrante de Hedgehog ha sido detectada en el MM; esto resulta en la expansión de células mielomatosas inmaduras; mientras que la inhibición de la señalización empleando monoclonales que neutralicen sus ligandos inducen la diferenciación de células plasmáticas.⁶

Cereblon (CRBN) es la diana primaria de la teratogenicidad de la talidomida. La talidomida se une a CRBN, altera la función del complejo ubiquitina ligasa E3 e induce una serie de efectos en cascada, incluyendo el arresto del ciclo celular provocado por la regulación al alza del inhibidor kinasa ciclina-dependiente p21^{WAF-15} y la regulación a la baja del factor regulador de interferón 4 (IRF4) que se dirige frente a genes críticos incluyendo Myc, CDK6 y CASP. CRBN se requiere también para la acción anti-MM del

derivado de la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida; por lo que disminuciones en la expresión de CRBN resultan en la resistencia a IMiD.⁶

2.3 Definiciones relacionadas con el tratamiento

Las siguientes definiciones son necesarias para entender el tratamiento del MM y las indicaciones terapéuticas. Una línea de tratamiento se define como ≥ 1 ciclo de un programa de tratamiento previsto. El tratamiento puede incluir monoterapia, politerapia o una secuencia de tratamientos administrados de manera planificada, por ejemplo, tratamiento de inducción seguido de auto TPH, y tratamiento de mantenimiento, que se considera una línea de tratamiento. Una nueva línea de tratamiento comienza cuando lo previsto se modifica para cambiar por fármacos adicionales al tratamiento, debido a la progresión de la enfermedad, recaída o toxicidad. También puede considerarse que comienza una nueva línea de tratamiento cuando el período previsto de observación sin tratamiento se interrumpe por la necesidad de tratamiento adicional.³⁶

Los términos de mieloma en recaída y refractario al tratamiento se utilizan para describir el mieloma en distintas fases de su posible evolución. El mieloma refractario se presenta cuando la enfermedad no responde durante el tratamiento primario o de rescate, o progresa dentro de los 60 días después de finalizado el tratamiento. Se considera que la enfermedad no responde cuando con el tratamiento no se consigue al menos respuesta mínima o cuando desarrolla enfermedad progresiva (EP) intra-tratamiento. Hay dos categorías de mieloma refractario: mieloma en recaída y refractario y mieloma refractario primario. El mieloma en recaída y refractario es aquel que no responde durante el tratamiento de rescate, o que progresa dentro de los 60 días de la última después de finalizado el tratamiento, en pacientes que han alcanzado previamente una respuesta mínima (MR) o mejor en algún momento en el curso de la enfermedad. El mieloma refractario primario se presenta cuando la enfermedad no responde en pacientes que nunca han alcanzado respuesta mínima o mejor con ningún tratamiento recibido. El mieloma en recaída se define como el mieloma tratado previamente que progresa y requiere el inicio de tratamiento de rescate pero que no cumple criterios de mieloma refractario primario ni de mieloma en recaída y refractario.³⁶

Ilustración 8. Criterios del IMWG para la progresión y recaída de la enfermedad.^{83, 84}

Categoría de la recaída	Criterios de recaída
Mieloma en recaída	Mieloma tratado previamente que progresa y requiere que se inicie un tratamiento de rescate pero que no cumple los criterios de "mieloma en recaída y refractario" ni de "mieloma refractario primario" (véase más abajo).
Mieloma en recaída y refractario	Enfermedad que no responde al tratamiento de rescate o que progresa durante los 60 días posteriores al último tratamiento en pacientes que han alcanzado una respuesta mínima (RM) o mejor en algún momento previo antes de que progrese el curso de su enfermedad.
Mieloma refractario primario	Enfermedad que no responde en pacientes que nunca han logrado una RM o mejor con ningún tratamiento. Incluye a pacientes que nunca han alcanzado una RM o mejor, en los que no se observa un cambio significativo en la proteína M ni se evidencia una progresión clínica, así como a los pacientes con enfermedad progresiva (EP) refractaria primaria que cumplen los criterios de una EP real.

2.4 Criterios de Respuesta

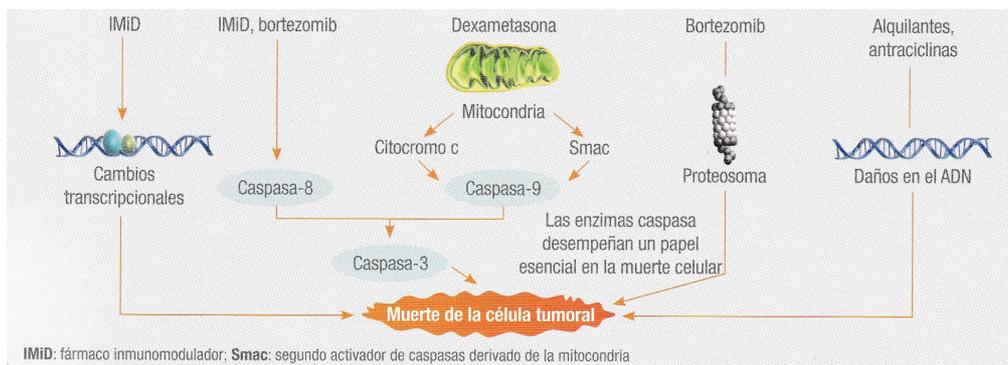
La determinación de la respuesta al tratamiento ha evolucionado con el desarrollo de tratamientos más efectivos que han mejorado la tasa y la profundidad de respuesta, y a medida que se desarrollan nuevas tecnologías más sensibles. Recientemente, el IMWG ha definido nuevas categorías de respuesta con EMR negativa, que pueden utilizarse en la práctica clínica y para elaborar informes de resultados de ensayos clínicos.³⁷

Es importante el uso de técnicas más sensibles para su determinación. La presencia de EMR no detectable con métodos utilizados previamente para evaluar la respuesta completa (RC) y la RC estricta (RCe) puede ser la causa de una supervivencia libre de progresión (SLP) inferior en comparación con la EMR realmente negativa. Los principales criterios de respuesta del IMWG se reflejan en los anexos 6 y 7.

2.5 Fármacos empleados en el MM

Los fármacos utilizados para el tratamiento del MM se distinguen por sus mecanismos de acción, sus dianas terapéuticas y/o su estructura molecular.

Ilustración 9. Mecanismos de acción de los fármacos antimieloma.⁸⁵



2.5.1 Corticoesteroides

Los glucocorticoides actúan induciendo apoptosis en las células mielomatosas a través de un mecanismo aún desconocido.³⁸ En la década de 1960, se empleaba la Prednisona en combinación con Melfalán.³⁹ Actualmente, la Dexametasona continúa siendo un medicamento clave en los esquemas de Inducción de los pacientes con MM.³³

2.5.2 Quimioterapia

Mucho antes de la era de los nuevos agentes se empleaba la poliquimioterapia alternante para el tratamiento del MM. El mítico esquema VAD (Vincristina, Doxorrubicina y Dexametasona) se utilizó en décadas pasadas en pacientes candidatos a TPH, pero ya no se recomiendan en la actualidad debido a la eficacia de los nuevos agentes.⁴⁰

Los agentes alquilantes (Melfalán o Ciclofosfamida), en combinación con Prednisona, siguen siendo básicos en el tratamiento de esta enfermedad.

Hoy en día, en pacientes candidatos a TPH deben evitarse los fármacos con importantes toxicidad medular en la Inducción, como es el caso del melfalán, ya que pueden dificultar la recogida de PCH.⁴⁰ Sin embargo no ocurre así, e incluso se recomienda ciclofosfamida, que es otro alquilante, en combinación con bortezomib y dexametasona como tratamiento fundamental de primera línea.

2.5.3 Inhibidores del Proteasoma (IP)

Los inhibidores del proteasoma actúan sobre el sistema ubiquitina-proteasoma, que degrada entre el 80-90% de las proteínas intracelulares y es esencial para el mantenimiento de la función celular. Las proteínas intracelulares que van a ser degradadas son marcadas con ubiquitina, que es reconocida por el complejo del proteasoma 26S, el cual degrada la proteína en péptidos pequeños. El proteasoma 26S está formado por un núcleo catalítico 20S y una o dos subunidades reguladoras 19S. Las células cancerosas son más sensibles que las normales a la inhibición del proteasoma y, en algunos tipos de células tumorales, la inhibición del proteasoma es más efectiva en la inducción a la apoptosis que la quimioterapia estándar. La subunidad 20S que contiene diferentes subunidades catalíticas está implicada en el procesamiento de antígenos en la respuesta inmune, se encuentra sobreexpresada en el mieloma y puede jugar un papel importante en la recaída y la resistencia a bortezomib.⁴¹

2.5.3.1 Bortezomib

Bortezomib inhibe de manera reversible la actividad de la enzima quimotripsina del proteasoma 26S, lo que resulta en la supresión del crecimiento y la apoptosis de las células mielomatosas.^{41,42}

Indicaciones de Bortezomib en el MM:⁴²

1. En combinación con dexametasona y formando tripletes (con Talidomida, Lenalidomida, Antraciclina o Ciclofosfamida) para el tratamiento de Inducción de pacientes adultos candidatos a TPH.
2. En combinación con melfalán y prednisona para el tratamiento inicial de pacientes adultos no candidatos a TPH.
3. Nuevas combinaciones en pacientes en progresión.

Bortezomib se administra mediante inyección intravenosa o subcutánea en dosis de 1,3 mg/m², dos veces a la semana durante 2 semanas (días 1,4,8 y 11), en ciclos de 21 o 28 días según los esquemas de tratamiento. No requiere ajuste de dosis a función renal y debe hacerse profilaxis antivírica con aciclovir.

Las reacciones adversas más frecuentes son: náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento, cansancio, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica, cefalea, pérdida de apetito, disnea, exantema, reactivación de herpes zóster y mialgias. Será necesario interrumpir el tratamiento si aparecen efectos adversos de

grado ≥ 3 , o si existe neuropatía periférica de grado 2 con dolor.⁴² Se puede hacer ajuste de dosis a 1 mg/m^2 , fundamentalmente por toxicidad hematológica o neurológica, aunque con la formulación sc. no solo mejora la calidad de vida, sino que además se reduce la incidencia de neuropatía periférica.⁴³

2.5.3.2 Carfilzomib

Carfilzomib es un IP de segunda generación que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N-terminal de los sitios activos del proteasoma 20S.⁴⁴

Está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona o sólo con dexametasona para los pacientes en progresión que han recibido al menos una línea de tratamiento previa.⁴⁴

Carfilzomib se administra mediante infusión intravenosa en dosis ascendente, los dos primeros días de cada semana durante 3 semanas, en ciclos de 28 días.

La principal toxicidad es cardíaca, reduciéndose mucho la neuropatía periférica en comparación con el Bortezomib. Se han dado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, edema agudo de pulmón, disminución de la fracción de eyección e infartos de miocardio. Otras reacciones adversas graves pero mucho menos frecuentes son: toxicidad pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, microangiopatía trombótica y síndrome de lisis tumoral. No se requiere ajuste de dosis en caso de afectación renal, pero sí en caso de afectación hepática.⁴⁵

2.5.4 Inmunomoduladores (IMiD)

Los fármacos inmunomoduladores (IMiD) son talidomida y sus derivados, lenalidomida y pomalidomida. Son potentes antiangiogénicos con diferentes mecanismos de acción: apoptosis, interferencia en la unión de las células mielomatosas al estroma medular, modulación de la liberación de citocinas, aumento de natural killer (NK) y otras células inmunes y descenso de linfocitos T reguladores. Los IMiD actúan de forma sinérgica con los IP, por lo que suelen incluirse en terapias de combinación.³⁹

Es fundamental el asesoramiento sobre riesgo y prevención de embarazo tanto a mujeres como a varones por su potencial teratógeno.

2.5.4.1 Talidomida

Talidomida es un fármaco inmunomodulador con décadas de años de experiencia. Está indicado en combinación, tanto en primera línea como en posteriores (incluido el mantenimiento), en pacientes candidatos o no a TPH.

Talidomida se administra por vía oral y de forma continua en dosis máxima de 200 mg y mínima de 50 mg al día.

Las reacciones adversas más frecuentes son: acontecimientos tromboembólicos, neuropatía periférica, exantema o reacciones de la piel, bradicardia, síncope, somnolencia, neutropenia y trombocitopenia. Si se produce un acontecimiento adverso grave, se deberá interrumpir el tratamiento y reanudarlo a menor dosis si la evaluación de riesgos y beneficios respalda la decisión.⁴⁶

2.5.4.2 Lenalidomida

Lenalidomida es un análogo de la Talidomida, mucho mejor tolerado, con múltiples acciones: inhibe la proliferación e induce apoptosis de las células mielomatosas, ensalza la inmunidad mediada por NK y células T y bloquea las citocinas proinflamatorias como el TNF- α o la IL-6. En combinación con dexametasona muestra efectos sinérgicos.⁴⁷

Está indicada, en combinación con glucocorticoides, en primera línea en pacientes adultos que no son candidatos a TPH y en líneas posteriores en pacientes adultos candidatos a TPH.⁴⁸

Lenalidomida se administra por vía oral a dosis de 25 mg/día los días 1 a 21 en ciclos de 28 días. No debe iniciarse en pacientes cuyo recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea $<1,0 \times 10^9$ /L o de plaquetas $<50 \times 10^9$ /L. Requiere ajuste de dosis a función renal y es fundamental hacer una profilaxis antitrombótica con HBPM para posteriormente pasar a AAS si no ha habido contratiempos. Dexametasona se administrará en dosis de 40 mg/día los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo (si pacientes ≥ 75 años, la dosis inicial será de 20 mg/día). El tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Las dosis pueden modificarse si surgen reacciones adversas de grado ≥ 3 .⁴⁸

Las reacciones adversas graves más descritas son: insuficiencia renal, eventos tromboembólicos (como TVP y EP), anemia, trombopenia y neutropenia grado 4. Otras reacciones adversas frecuentes son: diarrea o estreñimiento, dolor de espalda, astenia, insomnio, exantema, pérdida de apetito, tos, pirexia, edemas periféricos y espasmos musculares.⁴⁸ Además se han reportado casos de segundas neoplasias. La movilización para auto-TPH debe realizarse de manera precoz pues provoca un descenso de CD34 haciendo que la movilización sea dificultosa pasados los primeros 4 ciclos.⁴⁷

2.5.4.3 Pomalidomida

Pomalidomida es un inmunomodulador de nueva generación que dificulta la proliferación de clones mielomatosos resistentes a lenalidomida y sinergiza con dexametasona para inducir la apoptosis de células, tanto sensibles como resistentes a lenalidomida. Además potencia la inmunidad mediada por células T y NK y bloquea la producción de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α y la IL-6.⁴⁹

Está indicada en combinación con dexametasona para el MMRR (Mieloma Múltiple en recaída o refractario) cuando los pacientes han progresado durante su último tratamiento y han recibido al menos dos líneas previas.⁵⁰

Pomalidomida se administra por vía oral a dosis de 4 mg/día los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. La dosis recomendada de Dexametasona es de 40 mg/día por vía oral los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se produzca progresión de la enfermedad o si continúan apareciendo reacciones adversas después de que la dosis de pomalidomida se haya reducido a 1 mg.⁵⁰

Las reacciones adversas se produjeron con más frecuencia durante los dos primeros ciclos de Pomalidomida. Las principales fueron neumonía, neutropenia febril, anemia, trombocitopenia, cansancio, pirexia, reacciones dérmicas, edema periférico y acontecimientos tromboembólicos venosos. Otra reacción adversa notificada frecuentemente fue la neuropatía periférica.⁵⁰ En caso de fallo renal no se debe utilizar si la creatinina sérica es >3 mg/dL. En caso de fallo hepático se ha de evitar si la bilirrubina total es >2 mg/dL, o en aquellos que el valor de las transaminasas supera 3 veces el límite superior de la normalidad, por lo que la función hepática debe asegurarse al menos, mensualmente.⁹ Hay que vigilar la posibilidad de que aparezcan segundas neoplasias (leucemia mieloide aguda) o síndrome de lisis tumoral.

2.5.5 Anticuerpos Monoclonales (AcM)

Las terapias basadas en anticuerpos monoclonales representan un gran avance en el tratamiento del MM. Han demostrado una gran eficacia, particularmente si se emplean en combinación con otros agentes. Uno de los mecanismos por los que actúan es sirviendo de enlace entre las células tumorales y las células efectoras inmunológicas, uniéndose a antígenos tumorales a través de dominios hiper-variables y a células inmunes a través de la región Fc. Esto da lugar a la muerte de células tumorales por mecanismos de CCDA y, de forma alternativa, a la activación de una cascada de enzimas proteolíticas, mecanismo conocido como CCDC. Por otro lado, pueden mostrar actividad antagónica, en la que la unión a un receptor de superficie celular bloquea una vía de señalización requerida para la proliferación y supervivencia celular. Finalmente, la conjugación de anticuerpos monoclonales permite que sirvan de transportadores y depositen su “carga” de forma específica en la célula tumoral diana.⁵¹

2.5.5.1 Daratumumab

Daratumumab es un AcM humano IgG1κ que se une a la proteína CD38, expresada en niveles altos en superficie de las células del MM (34). También se ha demostrado la presencia del CD38 en otras células como timocitos, monocitos, células T, subpoblaciones de células NK e incluso en tejidos como la próstata, el páncreas y el músculo liso.⁵¹ El CD38 es responsable de la adhesión celular y de la transducción de rutas de señalización dependientes de calcio.⁴³ Daratumumab presenta actividad como agente único induciendo la lisis de las células del MM mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpos (CCDA), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA) e inducción de apoptosis vía FcR o vía caspasa.

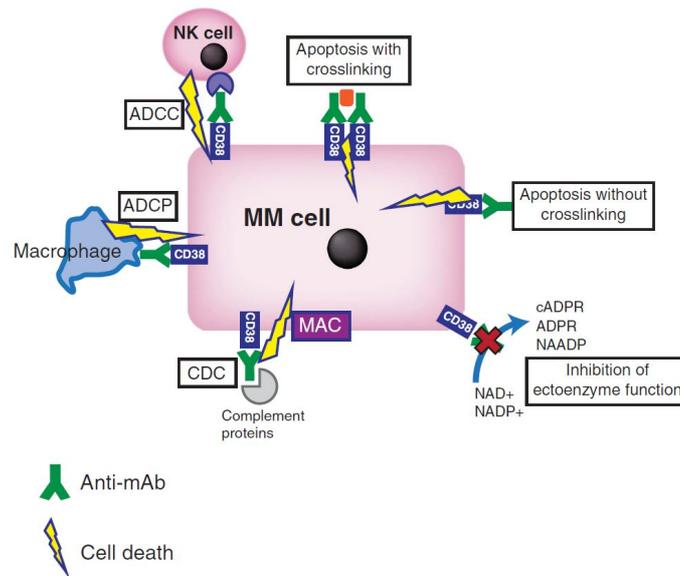


Ilustración 10. Mecanismo de acción CD38.¹¹

Está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que hayan recibido previamente un IP y un IMiD, y que presenten progresión de la enfermedad durante el último tratamiento.³⁴ Sin embargo, los datos mejoran sustancialmente cuando se combina con lenalidomida-dexametasona o con bortezomib-dexametasona. Parece razonable considerar el uso de DARA en monoterapia en pacientes con una enfermedad lentamente progresiva o aquellos con poca tolerancia a múltiples agentes, pero apostar por la combinación en pacientes jóvenes con enfermedad tanto avanzada como agresiva.⁵²

Daratumumab se administra en dosis de 16 mg/kg como infusión intravenosa semanal durante las semanas 1 a 8, cada dos semanas durante las semanas 9 a 24, y cada cuatro semanas desde la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad. Los principales efectos adversos son infusionales por lo que se premedica con corticoides, antipiréticos y antihistamínicos.⁶ La velocidad de infusión se aumentará gradualmente y el volumen de infusión se reducirá tras la primera infusión si ésta se tolera bien.³⁴

Otras reacciones adversas notificadas con frecuencia fueron broncoespasmo, cansancio, pirexia, tos, náuseas, dolor de espalda, infección del tracto respiratorio superior, anemia, neutropenia y trombocitopenia.³⁴ En los fetos puede provocar depleción linfóide o mielóide, e incluso afectar a la densidad mineral ósea, por lo que las mujeres en edad reproductiva deben utilizar medidas de contracepción eficaces durante el tratamiento y hasta 3 meses post-finalización. No se requiere ajuste de dosis en casos de disfunción renal o hepática.⁶

Hay 2 aspectos relevantes del uso de daratumumab en MM. Por un lado, su unión al CD38 puede provocar falsos positivos en un estudio de Coombs Indirecto. Este resultado puede incluso persistir 6 meses tras la última infusión, de ahí que las muestras de sangre del paciente deben ser estudiadas y tipificadas previamente a iniciar la terapia para que no haya problemas de cara a la transfusión de hemoderivados. Por otro lado, en los pacientes con MM de naturaleza IgGκ, el anti-

CD38 puede interferir en la electroforesis de proteínas séricas y la inmunofijación, debido a la migración del anticuerpo con la proteína M endógena del paciente. De ahí su importancia a la hora de la reevaluación de la enfermedad.

2.5.6 Inhibidores de la Histona Deacetilasa (HDAC)

Los inhibidores de la HDAC inhiben la actividad enzimática de las histonas deacetilasas, las cuáles catalizan la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y algunas proteínas no histonas, como las implicadas en la progresión tumoral, el control del ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión celular.⁵³ Cuando se inhibe la actividad de la HDAC, se reduce la acetilación de las histonas y los demás sustratos proteicos, lo que provoca la relajación de la cromatina y la activación de la transcripción.⁵⁴

2.5.6.1 Panobinostat

Está indicado en pacientes que hayan recibido al menos 2 regímenes terapéuticos previos, incluyendo bortezomib y un IMiD.⁵⁵

Panobinostat se administra vía oral en combinación con bortezomib y dexametasona. Se recomienda empezar por una dosis de 20 mg/día 3 veces a la semana en las semanas 1 y 2 de un ciclo de 21 días hasta completar 8 ciclos. La duración total del tratamiento no debe exceder las 48 semanas.⁵⁵

Los efectos adversos más severos relacionados con el tratamiento son: eventos cardiacos, diarrea, trombocitopenia, fatiga y sepsis. Se recomienda asegurarse del nivel basal de hidratación y electrolitos del paciente y revisarlo semanalmente, así como realizar un ECG basal y de forma periódica. No hay que hacer ajustes en caso de insuficiencia renal. Sin embargo, en caso de afectación hepática debe iniciarse a dosis más reducidas si la disfunción es moderada o leve y evitarse si es severa. Es fundamental el asesoramiento sobre riesgo y prevención de embarazo tanto a mujeres como a varones por su potencial teratógeno.⁵⁵

2.6 Tratamientos adyuvantes

Los pacientes con mieloma suelen necesitar tratamientos de para tratar daños orgánicos específicos (hipercalcemia, lesiones óseas líticas, insuficiencia renal, anemia...) provocados por la infiltración medular de células mielomatosas y la producción de proteína M.^{56,57}

Dada la posibilidad de producir citopenias de la quimioterapia, podemos pensar en el uso de agentes como los factores de estimulación de colonias granulocíticas, que disminuyen el riesgo de neutropenia. La quimioterapia debe obviarse cuando el recuento de neutrófilos es menor de 500 células/mm³ a pesar del uso de G-CSF y reiniciarse cuando recupere un recuento de al menos 1000 células. De forma semejante, la terapia debe interrumpirse cuando el recuento plaquetario es inferior a 25000 plaquetas/mm³ y debe reiniciarse cuando supere las 50000, tras una apropiada reducción de la dosis del fármaco implicado.⁴

2.6.1 Infecciones

Las infecciones en pacientes con MM contribuyen a aumentar la morbimortalidad, siendo la principal causa de muerte en pacientes con MM. La susceptibilidad a contraer infecciones se debe a la disfunción de los linfocitos B y T, de las células dendríticas y de las NK en el MM y pueden responder mal, no sólo a las infecciones, sino también las vacunas que las previenen. Los pacientes de edad avanzada y los tratados de forma más agresiva pueden ser especialmente sensibles. Las infecciones bacterianas por gérmenes encapsulados y el herpes zóster, además de la común gripe, son las formas más frecuentes.⁵⁶

La administración profiláctica de antibióticos puede emplearse en casos de neutropenia prolongada o infecciones repetitivas. En estos casos, los factores estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF) y las inmunoglobulinas intravenosas también pueden ser útiles.

No existen directrices consolidadas para el uso de inmunoglobulinas ni antibióticos profilácticos en pacientes con MM.⁵⁶ En la fase inicial del tratamiento con IMiD se han descrito un alto número de casos de infección, por lo que estos pacientes podrían beneficiarse de la profilaxis antibiótica.⁵⁸ Además, se recomienda que los pacientes que reciban IPs reciban profilaxis antivírica con aciclovir debido a la posibilidad de reactivación del herpes zóster,^{10,11} durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de la última dosis. Ocasionalmente los corticoides a alta dosis también se acompañan de cotrimoxazol para prevenir la infección por *Pneumocystis jirovecii*.⁵⁸

El empleo de inmunoglobulinas intravenosas queda reservado en pacientes con infecciones recurrentes que supongan un riesgo vital o con niveles de IgG muy bajos.⁴ Aunque el beneficio de la vacunación es controvertido, debe considerarse la vacunación para evitar la infección por *Haemophilus influenzae*.

2.6.2 Afectación ósea

Está provocada por el aumento de la destrucción ósea (osteoclastogénesis) y la reducción de la formación de hueso (osteoblastogénesis) y puede manifestarse como lesiones óseas líticas y osteopenia. Clínicamente aparecen dolor, fracturas, movilidad reducida y problemas neurológicos como compresión de la médula espinal.²³ La mayoría de pacientes con MM sufrirá lesiones osteolíticas durante el curso de su enfermedad, que podrán afectar a todo el esqueleto, sobre todo a la columna vertebral, cráneo y huesos largos.⁵⁷

Además de necesitar un tratamiento antimieloma sistémico para controlar su enfermedad, se puede tratar a los pacientes con bifosfonatos, analgésicos, radioterapia y vertebroplastia.⁵⁷

Los bifosfonatos intravenosos (BF), ácido zoledrónico y pamidronato, son más eficaces que los fármacos orales. Los BF reducen la destrucción ósea mediante la inhibición de la formación y maduración de osteoclastos, y también induciendo apoptosis. Reducen el dolor, las fracturas y la hipercalcemia, y aumentan la calidad de vida. El ácido zoledrónico también puede tener un efecto antimieloma. Es aconsejable el uso

concomitante de calcio y vitamina D, para prevenir además, desbalances electrolíticos. El uso de BF requiere la vigilancia de la aparición de toxicidad asociada, como daño renal y osteonecrosis de la mandíbula.⁵⁸ Un examen dental exhaustivo antes de iniciar la terapia con bifosfonatos, mantener una buena higiene oral y evitar procesos bucales invasivos también pueden reducir el riesgo de osteonecrosis mandibular.⁴ No se conoce la duración óptima del tratamiento con BF. El Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) sugiere un año de tratamiento para pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor y afectación ósea no activa; y hasta dos años de tratamiento para aquellos con respuesta inferior a MBRP y afectación ósea activa.⁵⁷ Otra opción que se baraja es un tratamiento de 2 años, que podría concluir tras 1 año si se alcanza remisión completa o muy buena respuesta parcial. En caso de respuestas menos favorables la terapia podría continuar, aunque si tras dos años de terapia no se evidencia mejoría, se pondría en duda la eficacia de la terapia.⁵⁸

El dolor puede deberse a osteoclasia o a compresión de los nervios, así como un efecto secundario del tratamiento antimieloma.⁵⁷ El tratamiento del dolor debe empezar con analgésicos no opioides. Los antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse por el potencial riesgo de daño renal y los opioides más fuertes quedan reservados para pacientes con una respuesta inadecuada.⁶¹

Las lesiones óseas únicas pueden responder por completo a la radioterapia, que también puede utilizarse para tratar plasmocitomas de tejidos blandos, compresión de médula espinal y fracturas patológicas. La vertebroplastia puede utilizarse para estabilizar el hueso dañado, aliviar el dolor y aumentar la movilidad.⁵⁷

2.6.3 Afectación renal

La insuficiencia renal es frecuente en pacientes con MM. El IMWG recomienda evaluar la función renal en el momento del diagnóstico y en la evolución de la enfermedad en todos los pacientes con MM mediante la determinación de la creatinina en suero, la tasa de filtración glomerular estimada, los niveles de electrolitos, las cadenas ligeras libres en suero y la electroforesis en orina de una muestra de 24 horas. La insuficiencia renal deberá tratarse mediante la ingesta alta de líquidos junto con el tratamiento antimieloma. También pueden considerarse las membranas de hemodiálisis de alto flujo para cadenas ligeras y la hemodiálisis.⁵⁹ Vigilar siempre el ajuste de dosis de cualquier fármaco introducido.

2.6.4 Hipercalcemia

Es un síntoma ligado a la disfunción renal y el daño óseo. La primera medida a tomar es la hiperhidratación forzando diuresis, y si las cifras son muy elevadas o aparece clínica neurológica, los bifosfonatos.⁵⁹

2.6.5 Anemia

La anemia es una complicación frecuente del MM. Deberá considerarse el tratamiento con fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE) y, aunque no existe consenso en lo respectivo al umbral, habitualmente se plantea el inicio con hemoglobina <10 g/dL buscando un objetivo aproximado en 12 g/dL ya que pueden asociarse con un

aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos. La anemia que no responde a los FEE (o en pacientes que no son candidatos para el uso de FEE) puede tratarse con transfusiones de glóbulos rojos. Estas transfusiones tienen sus propios riesgos, como infecciones y reacciones transfusionales.³⁷

2.6.6 Acontecimientos Tromboembólicos

Los pacientes con cáncer sometidos o no a quimioterapia antineoplásica, los catéteres venosos centrales, el tratamiento con FEE, la edad avanzada... todos son factores de riesgo para sufrir eventos tromboembólicos.⁶⁰ Dicho riesgo está influido por factores propios del paciente (situación de inmovilidad, hiperviscosidad, episodios previos de trombosis...) y por algunos tratamientos antimieloma, como es el caso de los IMiDs o los glucocorticoides a dosis altas.^{58,61}

Se debe administrar profilaxis antitrombótica en pacientes con factores de riesgo adicionales de tromboembolia que estén tomando lenalidomida o pomalidomida,^{48,50} así como en determinados pacientes con factores individuales de riesgo relacionados con el mieloma o con su tratamiento.⁶¹ La HBPM se requiere durante los primeros 6 meses de terapia y posteriormente se puede continuar con AAS a baja dosis. La terapia debe suspenderse en pacientes con un evento tromboembólico mayor durante el tratamiento y reiniciarse tras la mejoría o resolución del mismo.⁴

2.6.7 Neuropatía Periférica

Suele aparecer como evento adverso fundamental del bortezomib y de la talidomida, lo que suele requerir de una reducción de la dosis o modificación del tratamiento.⁵⁸ Se trata de una neuropatía dosis-dependiente, acumulativa y sólo parcialmente reversible. Los pacientes deben ser instruidos en reconocer la neuropatía, cuya medida de tratamiento más eficaz es la reducción temprana de dosis del fármaco en cuestión. Parestesias leves y no complicadas sólo requieren una reducción de la dosis. El tratamiento debe interrumpirse cuando las parestesias son severas o hay dolor o cuando la pérdida sensitiva interfiera con las actividades básicas de la vida diaria, y reiniciarse a dosis más bajas cuando estos síntomas remitan. Además se puede emplear gabapentina y pregabalina para aliviar los síntomas neuropáticos.⁴

2.7 Tratamiento principal para Pacientes Candidatos a TASPE

El tratamiento de primera línea para pacientes jóvenes (≤ 65 a 70 años) con MM de nuevo diagnóstico y candidatos, es decir, que no presentan comorbilidades limitantes, consiste en un tratamiento de inducción seguido de auto-TPH acondicionado con dosis altas de quimioterapia.⁴² Para los pacientes entre los 65 y 70 años, la indicación de realización de trasplante no es uniforme. En las recientes recomendaciones de la IMWG,⁶² para pacientes mayores de 65 a 70 años, el auto TPH de intensidad reducida puede estar indicado al mostrar mejores resultados en SLP y SG que el tratamiento con melfalán-prednisona (MP) solo; estos resultados no fueron superponibles para los mayores de 65-75 años donde MP fue superior. Por lo tanto debe considerarse que el auto-TPH puede estar indicado en pacientes seleccionados con buen estado general aún siendo mayores de 65 años.⁴²

2.7.1 Inducción

Los pacientes de nuevo diagnóstico que sean candidatos a auto-TPH deberán recibir de 4 a 6 ciclos de tratamiento activo previo a la intensificación con TASPE. Se emplea la pauta más eficaz disponible para el tratamiento de inducción que, en base a las tasas de respuesta (>50% de RC), son los tripletes que combinan bortezomib y dexametasona, con talidomida, ciclofosfamida, antraciclina o lenalidomida.⁶³

2.7.2 Intensificación

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos acondicionado con quimioterapia a alta dosis, habitualmente melfalán 200 mg/m², es considerado el estándar de tratamiento para el paciente joven con MM de nuevo diagnóstico.⁵¹ En caso de citogenética de alto riesgo, se contempla el tándem, es decir, un segundo auto-TPH en el plazo de 6 meses desde el primero. Por tanto, durante la recogida inicial de progenitores deberían obtenerse suficientes células para dos TPH en todos los pacientes candidatos.⁴⁰

Aquellos pacientes que no consigan una muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor tras la inducción y el auto-TPH, se benefician de tratamiento de consolidación y posterior mantenimiento. Para aquellos con VGPR o mejor, la información no está del todo clara pero la mayoría de expertos coinciden en recomendar la terapia de mantenimiento.²⁸

2.7.3 Consolidación

Puede utilizarse un tratamiento de consolidación a corto plazo después de la quimioterapia a dosis altas y el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con el fin de profundizar la respuesta obtenida en los tratamientos previos. A diferencia del tratamiento de mantenimiento, es un tratamiento intensivo, habitualmente similar al empleado en la Inducción, y se administra durante un número limitado de ciclos, que suele ser de 2 a 4.³⁶

La enfermedad mínima residual indetectable (negative MRD) y mantener una RC prolongada son los predictores más fuertes de un resultado favorable a largo plazo, más que el logro de una RC.^{64,61}

2.7.4 Mantenimiento

El objetivo del tratamiento de mantenimiento es suprimir la enfermedad mínima residual (EMR), máxima responsable de la recaída, así como prolongar la SLP y la SG.³⁷ La terapia de mantenimiento se aplica durante un período prolongado de tiempo, (≥12 meses, típicamente unos 2 años), incluso hasta la progresión de la enfermedad. Existe controversia en su utilización por la incidencia aumentada de segundas neoplasias en los regímenes que contienen Lenalidomida, así como por la posibilidad de seleccionar una enfermedad más resistente en caso de recaída.⁶⁵ Además implica mayores costes y reducen la calidad de vida de unos pacientes que no se logran ver libres de tratamiento. Generalmente se emplean dosis menores que las aplicadas en las fases

de inducción y consolidación (10-15 mg/día) de forma continua y por tiempo limitado, para limitar la aparición de efectos secundarios.⁶⁴

A pesar de que la Lenalidomida debe considerarse el “standard of care” en pacientes de riesgo estándar dada su demostrada mejoría en términos de OS, sería el bortezomib el escogido en los pacientes de alto riesgo citogenético o en aquellos que hayan demostrado ser intolerantes o resistentes a lenalidomida.⁶⁵

2.8 Tratamiento principal para pacientes no candidatos a TASPE

Existen varias opciones para pacientes que no sean candidatos a tratamiento en dosis altas o si el TPH no está disponible. Es posible que estas opciones no estén disponibles en todos los países y pueden ser demasiado caras en algunos centros. Las combinaciones con mejores resultados en estudios de fase 3 son melfalán y prednisona con talidomida o bortezomib, o ciclofosfamida más talidomida y dexametasona. En Europa, se ha aprobado el uso de bendamustina más prednisona, aunque apenas se emplea como tratamiento de primera línea. Otras combinaciones efectivas de tres fármacos son bortezomib más ciclofosfamida y dexametasona; o bortezomib más talidomida y dexametasona. Las combinaciones eficaces de dos fármacos son dexametasona con bortezomib, talidomida o lenalidomida. MP sigue siendo una opción terapéutica para pacientes de riesgo reducido y aquellos sin síntomas o síntomas leves cuando los nuevos fármacos no se encuentran disponibles.³⁷

El régimen con mejores resultados hasta la fecha es el VMP (bortezomib, melfalán y prednisona, llamado esquema VISTA), administrado al menos durante 2 años.²⁸ El uso de VMP en la práctica debe considerarse principalmente para pacientes con una masa tumoral significativa que requiera una reducción relativamente rápida, así como aquellos con afectación renal y citogenética de alto riesgo.⁶⁶ De forma adicional, el ensayo de fase 3 FIRST estableció la terapia con lenalidomida más dexametasona (Rd) hasta la progresión de la enfermedad (Rd continua) como un nuevo estándar para este tipo de pacientes. Los datos de este estudio demuestran que la terapia Rd continua mejora significativamente la PFS en comparación con los regímenes previos en aquellos pacientes que respondan, independientemente de la calidad de la respuesta.⁶⁷

Un nuevo abordaje más intensivo de combinación de 4 fármacos; bortezomib, melfalán, prednisona y talidomida, seguido de mantenimiento con bortezomib y talidomida ha demostrado un éxito sin precedentes en pacientes ancianos con tasas de PFS a los 3 años del 56%. Para mayor optimización del tratamiento, la dosificación de bortezomib fue reducida de dos veces a una por semana; algo que no afectó significativamente a la PFS pero sí considerablemente al riesgo de aparición de neuropatía periférica.⁴ Basándonos en los estudios GEN501 y SIRIUS, la monoterapia con daratumumab para pacientes intensamente tratados (dos o más líneas de tratamiento previas) y no siendo candidatos a trasplante; y/o con MM altamente refractario demostró actividad significativa recibiendo la aprobación tanto de la FDA como de la Agencia Europea del medicamento para este tipo de pacientes.⁶⁸

Dentro de este grupo de pacientes, los denominados pacientes frágiles, no tolerarán dosis estándar de tratamiento debido al desarrollo de efectos adversos que llevarán a una mayor tasa de discontinuaciones, y por lo tanto menor intensidad de dosis recibida con menor eficacia del tratamiento. Para ellos podría considerarse el tratamiento con dosis ajustadas a su situación de fragilidad.⁷⁹

2.8.1 Tratamiento de Mantenimiento en pacientes no candidatos a TASPE

En estos pacientes se discute que incrementar la PFS es una meta aceptable si se mantiene la calidad de vida y se puede retrasar la aparición de efectos secundarios.⁶⁵ Pacientes ≥ 65 años no suelen tolerar la terapia intensiva, lo que no les hace candidatos para un auto-TPH. En estos casos combinaciones con agentes con talidomida, lenalidomida y bortezomib, son las aceptadas para el mantenimiento. La talidomida puede ser una opción aceptable en cursos prolongados dada su administración por vía oral. Como ya se ha comentado debería ser a la dosis mínima eficaz (de 50 a 100 mg al día). No obstante, la lenalidomida ha surgido como una alternativa más adecuada por su mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos.⁶⁴ Para pacientes que reciben ambos, bortezomib y lenalidomida, durante la inducción se recomienda guiar la terapia de mantenimiento por las preferencias del paciente, el perfil de toxicidad y la estratificación de riesgo de la enfermedad.

2.9 Tratamiento para MM tratado previamente (MMRR)

En la era anterior a la quimioterapia (QT), el promedio de supervivencia era de unos 7 meses, pero con su introducción, en los últimos 20 años, del uso de altas dosis de melfalán seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH), así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los agentes inmunomoduladores y los inhibidores del proteasoma, se ha alcanzado un promedio de supervivencia de 3 a 5 años y una supervivencia media a los 10 años del 10%. Aunque más de la mitad de los pacientes pueden alcanzar la RC, las recaídas son frecuentes y los sucesivos tratamientos ofrecen períodos de remisión cada vez más cortos. Por tanto, el objetivo del tratamiento del MMRR es lograr el control de la enfermedad durante el mayor tiempo posible, ya que a día de hoy no existe cura para esta enfermedad.

Los 3 principales fármacos recién aprobados para pacientes que han recibido ya al menos 2 líneas de tratamiento que incluyan bortezomib y lenalidomida, IP e IMiD respectivamente, son:

1. Pomalidomida: el estudio MM-003 demuestra una SLE de 4 meses con una mediana de seguimiento de 10 meses.
2. Carfilzomib: el estudio ASPIRE demuestra que la combinación con Lenalidomida-DXM (KRD) ofrece una tasa global de respuestas del 87% (sCR 14%, CR 18%, VGPR 38% y PR 17%) con una mediana de duración de las mismas de 28,6 meses.
3. Daratumumab: el estudio SYRIUS demuestra que en monoterapia ofrece una tasa de respuestas global del 29% (SCR 3%, CR 0%, VGPR 9% y PR 17%) con una mediana de duración de las mismas de 7,4 meses. Próximamente se aprobará

en combinación en segunda línea, en base a los estudios CASTOR y POLLUX, con Bortezomib-DXM y Lenalidomida-DXM respectivamente.

En nuestra práctica clínica habitual, para la elección de la alternativa más correcta en cada caso, individualizamos básicamente según la edad y las comorbilidades del paciente y según la respuesta a los tratamientos recibidos previamente.^{69,70,71} Los factores en los que nos basamos se ilustran en la ilustración 11.



Figura extraída de la publicación de Ludwig et al., 2013

Ilustración 11. Parámetros relevantes para la selección del tratamiento en pacientes con MM en recaída/refractario.³⁷

El alo-TPH puede realizarse después del tratamiento mieloablativo o del no mieloablativo (“minitrasplante”), indicado para reducir la toxicidad (40). El alo-TPH se realiza con menos frecuencia debido a que se necesita un donante compatible y aumenta la morbilidad.⁴⁰ No obstante, tiene la ventaja de introducir un sistema inmune que no ha sido influido negativamente por la presencia de células tumorales,⁵¹ lo que implica que puede tener un efecto potencial de injerto contra mieloma, y podría utilizarse para tratar la enfermedad resistente y recidivante en determinados pacientes.⁴⁰ A pesar de ello, el trasplante alogénico no se recomienda sobre el autólogo ya que no se ha visto una mejora en la supervivencia que compense el alto riesgo que entraña; tanto por el tratamiento como por la enfermedad injerto contra huésped.⁵¹

Ilustración 12. . Selección de alternativa terapéutica en paciente joven sin comorbilidades.

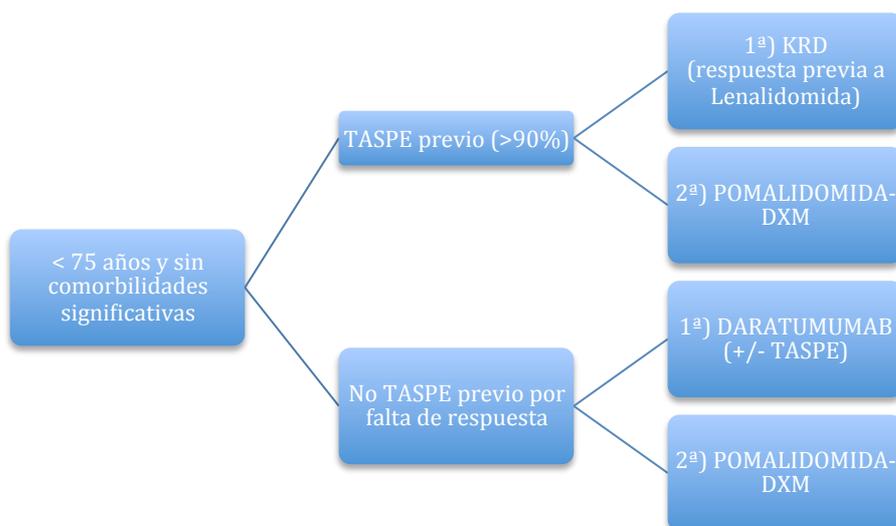


Ilustración 13. . Selección de alternativa terapéutica en paciente mayor o con comorbilidades.



3. Perspectivas Futuras

3.1 Dianas para la Inmunoterapia del MM

3.1.1 Objetivos en las células del MM

3.1.1.1 SLAMF7 (CS1, CD319)

CS1, también conocido como SLAMF7, es un receptor glicoprotéico de superficie localizado en el cromosoma 1q23. Su expresión es mayor en células mielomatosas y en células NK.⁴³ El rol exacto del CS1 no es bien comprendido, se sugiere que promueve la adhesión de células del MM a las células del estroma medular y media en la proliferación y supervivencia de células tumorales.⁵¹

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ dirigido contra el CS1. ADCC mediada por NK a través de rutas CD16 es el mecanismo de acción principal del elotuzumab.

Activa las NK a través de receptores Fc y de rutas SLAMF7. Tras unirse a CS1, el elotuzumab se une al CD16 en las células NK, activándolas y derivando en la liberación de gránulos citotóxicos que pueden desembocar en la muerte de células mielomatosas. Elotuzumab también afecta a la adhesión de las células del mieloma a las células del estroma de la médula ósea.⁴³

Elotuzumab carece de actividad como único agente, a diferencia de los anticuerpos anti-CD38. No obstante tiene sinergia cuando se combina con dexametasona y lenalidomida; combinación que ha demostrado una reducción del 30% en el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes con MMRR. También ha demostrado actividad contra enfermedad de alto riesgo (citogenética t(4;14) y del(17p)).⁴³

Se recomienda una dosis de 10 mg/kg intravenoso, una vez a la semana durante los primeros 2 ciclos y cada 2 semanas a partir de entonces y hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezca toxicidad inaceptable; cuando se administra con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. Los pacientes deben premedicarse con: dexametasona, antihistamínicos H1 (difenidramina), un anti-H2 (ranitidina) y acetaminofeno.⁷²

Efectos adversos graves reportados incluyen neumonía, pirexia, embolismo pulmonar, fracaso renal agudo, anemia e infecciones el tracto respiratorio. Otras reacciones constatadas incluyen fatiga, diarrea, estreñimiento, tos, neuropatía periférica y nasofaringitis. Entre las anomalías de laboratorio se detectó linfopenia, leucopenia e hiperglucemia. y el tratamiento debe interrumpirse si aparecen elevaciones de dichas enzimas \geq grado 3, pudiendo reiniciarse si se recuperan los valores basales. Puede dar lugar a interferencias en la electroforesis de proteínas séricas y en inmunofijación.⁷²

3.1.1.2 CD38

EL CD38 es una glucoproteína Transmembrana que ya hemos descrito previamente (véase 2.5.5.1). Un segundo anti-CD38, SAR650984 (isatuximab) ha demostrado potente actividad anti-mieloma in vitro e in vivo y buena tolerancia. Más estudios han demostrado incluso mayor eficacia cuando daratumumab o isatuximab se emplean en combinación con lenalidomida o pomalidomida o bortezomib.⁵¹

3.1.1.3 CD40

CD40 es una glucoproteína Transmembrana en la superfamilia de factor de necrosis tumoral. Se expresan en células B, DCs y células plasmáticas; incluso altamente expresado en la superficie de células tumorales de la mayoría de pacientes con MM. La unión entre CD40 y su ligando CD40L induce la proliferación y migración celular vía PI3K y NF- κ B. En el MM, CD40 se cree que promueve el crecimiento tumoral a través de estimulación autocrina de IL-6 e inducción de VEGF.⁵¹

Un monoclonal contra CD40 (SGN-40 o dacetuzumab) ha demostrado actividad citotóxica en células del MM mediante apoptosis inducida por TNF. Ha demostrado en los ensayos un perfil de tolerabilidad aceptable en pacientes con MM avanzado. Dichos resultados de citotoxicidad se vieron, in vitro, incrementados por la combinación con lenalidomida y dexametasona.⁵¹

La aparición de un tercer anti-CD40 humanizado (XmAbCD40) está en fase de estudio, a pesar de haber demostrado alta afinidad por las células del mieloma y citotoxicidad.⁵¹

3.1.1.4 CD138 (*Syndecan-1*)

CD138 es una proteína de membrana y miembro de la familia syndecan de proteoglicanos de heparán-sulfato. Funciona como molécula de adhesión, uniéndose a las moléculas de matriz extracelular colágeno y fibronectina. También está implicada en la proliferación celular. En tejidos hematopoyéticos la expresión de CD138 está restringida a células plasmáticas malignas y diferenciadas. Debido a su expresión en el 100% de pacientes con MM, el CD138 se emplea como uno de los marcadores diagnósticos primarios. El papel del CD138 en la progresión tumoral se lleva a cabo a través de mecanismos como el incremento del receptor de VEGF-2 que desencadena en angiogénesis.⁵¹

Maytansinoid (una toxina de microtúbulos) fue utilizada como un inmunocóncugado dirigido contra el CD138 (conocido como indatuximab). Ha demostrada actividad citotóxica contra las células del MM tanto in vitro como in vivo.⁵¹

Aunque dianizar el CD138 parece ser un abordaje atractivo para la terapia del MM, quizás provea un mecanismo de escape tumoral dada la existencia de células mielomatosas CD138 negativas. Dichas células son encontradas en baja frecuencia, no obstante han demostrado resistencia a fármacos y, lo que es más importante, tienen actividad propagadora tumoral. Por tanto, las terapias anti-CD138 pueden ser empleadas eventualmente en combinación con otras terapias para abarcar un espectro más completo de células mielomatosas.⁵¹

3.1.1.5 CD56 (*NCAM1, Leu-19*)

CD56, o molécula de adhesión celular neuronal, es una glucoproteína de superficie celular, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Su expresión está incrementada en células plasmáticas de la gran mayoría de pacientes con MM. Se sabe, además, que el CD56 media interacciones células-célula y matriz-célula.⁵¹

HuN901 (IMGN901, conocido clínicamente como lorvotuzumab) es un monoclonal maytansinoide conjugado con alta afinidad por CD56. Ha demostrado una actividad significativa contra el mieloma tanto in vitro como en tejidos vivos. No obstante, la neuropatía periférica ha sido identificada como la causa más común de limitación de dosis.⁵¹

3.1.1.6 CD74

CD74 es una proteína de Transmembrana tipo 2. Se encuentra en células B, monocitos, macrófagos, DCs y células T activadas. Además su expresión se incrementa en neoplasias de células B, incluyendo el MM. Juegan un papel en la presentación antigénica y las funciones del MHC clase 2, así como en la proliferación y supervivencia celular a través de rutas NF- κ B.⁵¹

El mAb milatuzumab ha demostrado prometedores resultados anti-mieloma in vitro lo que ha derivado en el inicio de estudios en pacientes con MMRR. Además ha demostrado un buen perfil de seguridad. Los estudios preclínicos han evaluado su actividad en conjugación con bortezomib, doxorubicina o dexametasona.⁵¹

3.1.1.7 CD200 (MOX1, MRC, OX-2)

CD200 es una glucoproteína Transmembrana tipo 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se expresa en células T activadas, células B y DCs. Mientras que el CD200 está ausente en las células plasmáticas normales, la mayoría de células plasmáticas malignas sí expresan este antígeno. Su expresión está asociada con un pronóstico más pobre en pacientes con MM. Se sabe que actúa en la inhibición Macrofágica y que promueve la supresión de respuestas inmunes medidas por células T.⁵¹

ALXN6000 es un anticuerpo monoclonal anti-CD200 que ha sido evaluado en ensayos con pacientes con MMRR. El ensayo ha sido finalizado recientemente y los resultados están por publicarse.⁵¹

3.1.1.8 CD19

El CD19 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y actúa como un componente de un complejo multimolecular de dominios de señalización en la superficie de células B maduras. Se expresa durante el desarrollo de la célula B. No se asocia típicamente a MM, no obstante se sugiere que pueda ser expresado con mayor frecuencia de la esperada. Ha sido descrito en una subpoblación de células de MM resistentes a las terapias habituales, lo que lo hace una diana atractiva para esquemas terapéuticos alternativos.⁵¹

Una estrategia CAR-T cell dirigida a CD19 está siendo ensayada en combinación con trasplante autólogo para depleción de células tumorales CD19-negativas. Los datos preliminares extraídos del estudio muestran que es una terapia segura y que puede tener eficacia en el tratamiento del MM.⁵¹

3.1.1.9 BCMA (TNFRSF17, CD269)

El antígeno de maduración de célula B (BMCA) es un miembro de la superfamilia TNF y se une a varias citocinas tales como el factor de activación de célula B (BAFF) y al ligando de proliferación inducida (APRIL). Se expresa en células plasmáticas y otras células B maduras, jugando un papel en la supervivencia a largo plazo. A destacar para la terapia, que BCMA se expresa en la mayoría de células plasmáticas malignas.⁵¹

Estudios preclínicos de un conjugado humanizado anti-BMCA (GSK2857916) identifican dos mecanismos de citotoxicidad (reclutamiento de macrófagos y ADCC). Un segundo método en investigación para la dianización de BMCA es las células T-CAR. Son dos métodos que se están estudiando en pacientes de MMRR. Las toxicidades fueron más pronunciadas a dosis altas (9×10^6 células/kg) e incluyen síndrome de liberación de citocinas; pero la eficacia fue similarmente incrementada.⁵¹

3.1.1.10 GRP78

La proteína de glucosa-regulada GRP78 reside en el retículo endoplásmico de células normales. Facilita el ensamblaje proteico y regula la señalización de estrés ER. Una isoforma de GRP78 es expresada en la superficie de la mayoría de especímenes de MM. Promueve la supervivencia celular tumoral, angiogénesis y metástasis. Además se ha reportado casos de resistencia a bortezomib e inhibidores BRAF.⁵¹

PAT-SM6 es un anticuerpo monoclonal IgM dirigido específicamente contra la isoforma cancerosa de GRP78. No ha demostrado reaccionar contra tejido hematopoyético normal, incluyendo células plasmáticas. Sí ha demostrado inducir citotoxicidad significativa contra MM y un perfil de seguridad favorable.⁵¹

3.1.2 Objetivos en el Microambiente

3.1.2.1 PD-1/PD-L1

La ruta PD-1/PD-L1 es un inhibidor crítico de la activación inmune y juega un papel importante en la tolerancia. El receptor de muerte programada 1 (PD-1) se expresa en células T, B, monocitos y células NK. PD-L1 y PD-L2 se expresan en células presentadoras de antígeno, incluyendo células dendríticas y macrófagos; además de en células no hematopoyéticas como células de los islotes pancreáticos, células endoteliales y células epiteliales, jugando un papel en la defensa del tejido ante la lesión mediada inmunológicamente. La unión de PD-1 a PD-L1 o PD-L2 disminuye la secreción de citocinas por parte de los Th1, inhibe la proliferación de células T y favorece su apoptosis e inhibe la acción de los linfocitos T citotóxicos. En una situación fisiológica, esta ruta es clave en el mantenimiento del equilibrio inmune tras la respuesta inicial de las células T, previniendo una sobre-activación y por tanto, daños colaterales; así como la expansión inapropiada de células T auto-reactivas. En una situación patológica; tal como sería una infección viral crónica; la señalización de esta ruta puede resultar en la inducción de un fenotipo de célula T exhausta, que se caracteriza por la imposibilidad de organizar una respuesta inmunológica protectora. De un modo similar, en el contexto de neoplasias, la sobre-expresión de esta ruta sirve para prevenir de la activación y función de poblaciones T reactivas frente a tumores, contribuyendo al escape inmunológico y, por tanto, al crecimiento tumoral. La expresión PD-L1 ha sido advertida también en células inmunorreguladoras del microambiente tumoral; tales como células supresoras derivadas de estirpe mieloides que parece que colaboran con las células malignas en promover la tolerancia.⁷³

PD-L1 aparece altamente expresado en células plasmáticas aisladas de pacientes con MM, pero no en células plasmáticas normales. De forma notable, PD-L1 no aparece expresado en células plasmáticas aisladas de pacientes con GMSI. La expresión de PD-L1 se asocia con un incremento en la proliferación y en la resistencia a la terapia anti-mieloma.⁷³

El bloqueo de PD-1 restaura la capacidad de las células dendríticas de evocar a linfocitos T citotóxicos que atacan a dianas del mieloma in vitro. Se ha de mencionar que la expresión de PD-L1 en células plasmáticas malignas está regulada al alza en presencia de IFN γ o ligandos TLR, consistente con la presencia de mecanismos

contrarreguladores que mitigan la agresión a células del mieloma. PD-L1 está sobreexpresado en presencia de células estromales en una vía dependiente de IL-6, mientras que el bloqueo PD-L1 inhibe el crecimiento de células plasmáticas mediado por dichas células estromales. El incremento de expresión de PD-1 se observa en células NK de pacientes con MM, asociado a una pérdida de función celular efectora restaurada vía bloqueo PD-1. Estos hallazgos sugieren que el papel de la ruta PD-1/PD-L1 contribuye al escape inmune en el MM y sugieren que su bloqueo puede ser una estrategia terapéutica eficaz. Por el contrario, numerosos hallazgos sugieren que el bloqueo de PD-1 sólo, será insuficiente para inducir una inmunidad anti-mieloma clínicamente significativa. Un informe reciente sugiere que la regulación a la baja de la función celular efectora en el mieloma puede ser atribuida, en parte, a la senescencia más que al agotamiento mediado por PD-1. La presencia de senescencia como mecanismo alternativo para la inactivación de células T apunta a la potencial importancia de combinar el bloqueo checkpoint con estrategias que provoquen la expansión de células T activadas reactivas frente a mieloma.⁷³

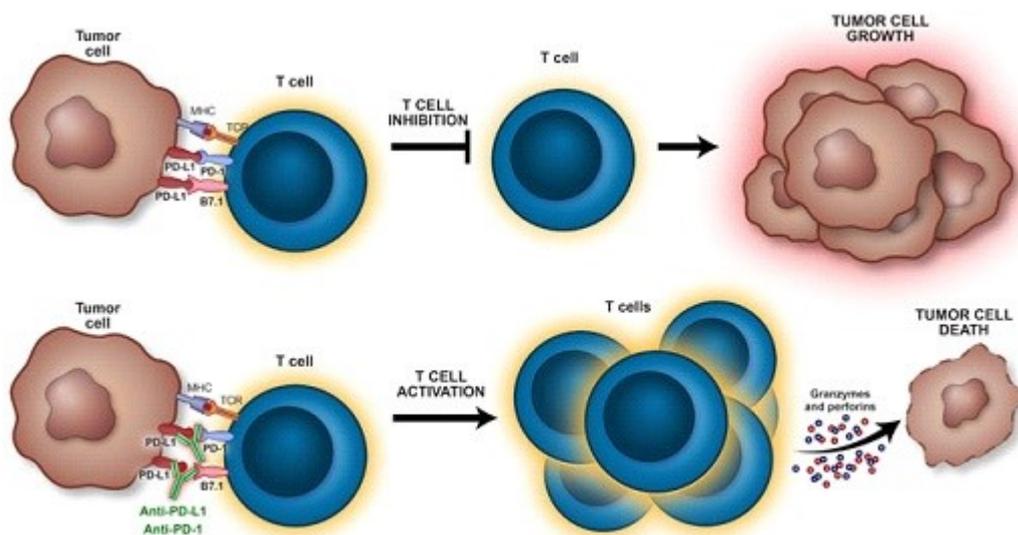


Ilustración 14. Mecanismo de acción de los fármacos anti-PD1/PD-L1.⁸⁶

La eficacia clínica del bloqueo PD-1 es más pronunciada en neoplasias como el melanoma o la enfermedad de Hodgkin, caracterizada por la infiltración de células efectoras en el lecho tumoral. Además, la eficacia terapéutica se ha correlacionado con una carga mutacional y se cree que se asocia a la presencia de neoantígenos derivados de eventos mutacionales que producen epítopos de alta afinidad para las células T. Por el contrario, el MM se caracteriza por bajos niveles de células efectoras infiltrantes y una carga mutacional relativamente modesta si la comparamos con tumores sólidos. Es por eso que el bloqueo checkpoint será más potente cuando se acopla a terapias que estimulen a las células T reactivas frente al mieloma. Dichas aproximaciones incluyen la combinación de checkpoint con IMiD, trasplante y terapias celulares como vacunas; que se encuentran actualmente en contexto de estudio (73).

Un estudio en fase Ib del bloqueo PD-1 con nivolumab ha sido recientemente completado en pacientes con MM. Se observó una estabilización de la enfermedad en el 63% pero no hubo evidencia significativa de regresión de la enfermedad.

Lenalidomida reduce la expresión de PD-1 en células NK, Linfocitos Th y Linfocitos Tc y regula a la baja la expresión de PD-L1 en células tumorales y en células mieloides supresoras en pacientes con MM. En estudios pre-clínicos lenalidomida incrementa el efecto de citotoxicidad por bloqueo PD-1/PD-L1 en células T y NK. La combinación de lenalidomida y bloqueo PD-1 o PD-L1 incrementa la expresión de IFN gamma por parte de células efectoras en el MM y se asocia con un incremento en la apoptosis de células mielomatosas. Un ensayo de fase 1 ha demostrado la respuesta a la enfermedad en combinación de pembrolizumab (anti-PD1) junto a lenalidomida y dosis bajas de dexametasona en pacientes con MMRR. Además de la ruta de PD-1/PD-L1, otros receptores de Coestimulación negativa son expresados en las células T aisladas de pacientes con MM y juegan un papel importante en la mediación de la tolerancia promoviendo un mecanismo de escape inmune en pacientes tratados con bloqueos de PD-1 exclusivamente. Se ha visto que CTLA4, LAG3 y TIM3 son expresados en células T aisladas de dichos pacientes meses después del auto-TPH. El bloqueo de estas vías solas y en combinación con un bloqueo PD-1 será crítico.⁷³

Actualmente el uso de agentes anti-PD-1 es un tema de actualidad en la terapia del cáncer. En MM se está investigando el uso de estos agentes; de entre los cuales, pembrolizumab ha demostrado una mayor respuesta cuando se combina con IMiD en pacientes con MMRR.⁴³

La evolución de la enfermedad en el MM está asociada a la pérdida de clones reactivos contra el mieloma en las poblaciones T. Por tanto, la incorporación de estrategias para expandir dichos clones y reparar las células efectoras parece ser de capital importancia a la hora de incrementar la eficacia del bloqueo checkpoint. Una estrategia ha sido el uso de terapia citotóxica para deplecionar las poblaciones supresoras favoreciendo la restauración de la inmunidad frente al mieloma; algo que se hizo en ensayos animales con bloqueo PD-L1 al que le siguió irradiación corporal total de baja dosis. Se ha desarrollado una vacuna para el mieloma en la cual las células tumorales derivadas del paciente son fusionadas con células dendríticas autólogas para generar neoantígenos que serán presentados en un contexto de Coestimulación mediada por células dendríticas.⁷³

3.1.2.2 IL-6

IL-6 es una citocinas involucrada en varias condiciones patológicas, particularmente desordenes inflamatorios. Se expresa en células madre de médula ósea y la unión al receptor específico en células del mieloma condiciona la proliferación y supervivencia.⁵¹

Siltuximab es un anti-IL-6 quimérico que ha demostrado incrementar el efecto citotóxico del melfalán, dexametasona o bortezomib con dexametasona en células del MM en pacientes con MMRR. Ha demostrado ser un fármaco eficaz, sin embargo de eficacia modesta.⁵¹

3.1.2.3 KIR

El receptor de muerte inmunoglobulina-like (KIR) es una clase de receptor inhibitorio expresado por células NK, una minoría de TCD8 y apenas en TCD4. Estos receptores

son inhibidores clave de la actividad de células NK cuando se unen al antígeno-1 leucocitario humano (HLA-1). En las células del MM, las moléculas HLA-1 están sobreexpresadas por lo que KIR es una diana potencial.⁵¹

El mAb humanizado (IPH2101) bloquea la unión de KIR a sus ligandos, facilitando la activación de células NK y potencialmente, incrementando la destrucción tumoral. Se está evaluando su uso, tanto en monoterapia para pacientes con MMRR como en combinación con lenalidomida, pero hasta ahora sólo se ha podido concretar que tiene un perfil de toxicidad aceptable.⁵¹

3.1.2.4 VEGF

VEGF es una citocina clave producida por células para estimular la vasculatura y angiogénesis en su microambiente. Se ha visto implicado en la promoción del crecimiento tumoral y supervivencia de varias neoplasias. Su expresión aumenta en células del mieloma.⁵¹

Bevacizumab es un anti-VEGF humanizado que se une al VEGF soluble y bloquea su interacción con sus receptores específicos. En el MM ha sido estudiado en combinación con dexametasona y lenalidomida. La adición de bevacizumab a terapia con bortezomib en MMRR no resulta en mejorías significativas en el resultado de los pacientes; mostrando estos pacientes más efectos adversos que en pacientes tratados sólo con bortezomib.⁵¹

3.1.2.5 BAFF/APRIL

BAFF y APRIL son citocinas de la superfamilia TNF. Son expresados por células madre de la médula ósea y osteoclastos. Su señalización está implicada en el desarrollo de células B. Ambas moléculas incrementan su expresión en el MM y juegan papeles importantes en la interacción entre células del MM y el microambiente de la médula ósea. El nivel de BAFF o APRIL en la médula de pacientes con MM se correlaciona positivamente con progresión de la enfermedad.⁵¹

El mAb humanizado anti-BAFF, tabalumab, ha demostrado actividad neutralizadora contra ambos compuestos. Un segundo agente, atacicept, es una proteína de fusión recombinante que se une e inactiva a ambos; BAFF y APRIL, en su forma soluble para inhibir la señalización.⁵¹

3.1.2.6 IFN ALFA

Se confirma que el IFN- α tiene actividad anti-mieloma como se ha visto en células del mismo sensibles al efecto inhibidor del IFN- α alta dosis. A pesar de su fuerte actividad anti-tumoral, no obstante, el uso clínico del IFN- α es limitado dados los significativas efectos adversos que aparecen a las dosis terapéuticas. Se estudia la posibilidad de desarrollar una mutación atenuadora en una porción del IFN- α de una inmunocitocina dirigida contra el CD38 en las células del MM. La proteína de fusión atenuadora de IFN-alfa diana de CD38, o "Ateneucina", ha demostrado gran especificidad por las células CD38 positivas (tumorales) frente a células CD38- (tejidos normales). Por tanto, esta mutación incrementa la especificidad antigénica del IFN- α y por tanto sugiere que los

pacientes puedan ser tratados de forma más segura con altas dosis de un IFN-alfa anti-CD38 “ateneucina”.⁷⁴

A pesar de la fuerte atenuación, el IFN- α atenuado provee una dramática actividad anti-tumoral. El IFN- α atenuado anti-CD38 ha mostrado un efecto sinérgico con bortezomib y lenalidomida lo que indica que las combinaciones de fármacos pueden ofrecer un régimen óptimo, incluso en pacientes refractarios a bortezomib.⁷⁴

3.2 Inhibidores del Proteasoma de Nueva Generación

Ixazomib, un IP reversible de nueva generación actúa sobre la subunidad 26S del proteasoma e inhibe la subunidad catalítica 20S. En bajas concentraciones inhibe reversiblemente la actividad quimiotripsina-like de la subunidad 5 beta del 20S del proteasoma. A elevadas concentraciones inhibe la actividad caspasa de la subunidad 1 y tripsina de la subunidad beta 2.⁴³

Este IP, aprobado por la FDA en 2015 para uso con dexametasona y lenalidomida en pacientes que fueron tratados previamente con al menos, una terapia, para pacientes con MMRR. Está disponible en formulación oral; lo que le reporta importantes ventajas respecto a los previos. Actualmente, Ixazomib sólo está aprobado para emplearse con lenalidomida y dexametasona y se encuentra bajo estudio para emplearse como único agente de terapia de mantenimiento en pacientes sometidos a auto-TPH y en aquellos que no.⁴³

La dosis recomendada de inicio en un régimen de 28 días es de 4 mg semanalmente en los días 1,8 y 15. Lenalidomida se administrará en dosis de 25 mg/día del día 1 al 21; y la dexametasona 40 mg/semanalmente los días 1,8,15 y 22. Si hay afectación renal o hepática se recomienda bajar la dosis de ixazomib a 3 mg. Debe administrarse en el mismo día de la semana y aproximadamente a la misma hora del día; al menos 1 hora antes o 2 después de comer. Las cápsulas no deben masticarse o partirse sino tragarse enteras. Si una dosis se retrasa o se olvida, deberá tomarse sólo cuando la próxima dosis esté más allá de ≥ 72 horas. Nunca debe tomar una dosis doble para compensar una pérdida.⁷⁵

Los efectos adversos más frecuentes fueron: trombocitopenia, neutropenia, diarrea, estreñimiento, neuropatía periférica, náusea, edema periférico, vómitos y lumbalgia. Han sido reportados numerosos efectos oculares entre los que destacan visión borrosa, xeroftalmía y conjuntivitis. No debe usarse de forma concomitante con inductores del CYP3A (Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, etc). Debe evaluarse, mínimo mensualmente, el recuento de plaquetas mientras dure el tratamiento. La toxicidad digestiva a menudo requiere el uso de antidiarreicos y antieméticos. Se debe vigilar la aparición de neuropatía periférica. Si aparecen reacciones dérmicas tipo Rash \geq grado 2 debe considerarse el tratamiento de apoyo. Se han reportado casos de daño hepático inducido por el fármaco, de lesión hepatocelular, de esteatosis y de colestasis por lo que hay que monitorizar regularmente los niveles de transaminasas. Puede causar daños fetales de modo que se recomienda evitar el embarazo y emplear medidas contraceptivas eficaces; mientras dure la terapia y hasta 90 días después de finalizar. En pacientes con daño

hepático debe reducirse la dosis de inicio de ixazomib, así como en aquellos con daño renal.⁷⁵

Pacientes con MMRR tratados con ixazomib más lenalidomida-dexametasona han obtenido PFS significativamente más largas. Las principales razones para interrumpir el tratamiento fueron la progresión de la enfermedad y la aparición de ciertos eventos adversos ya comentados.⁷⁶

3.3 Reprogramación de Macrófagos

La supervivencia de las células plasmáticas malignas se apoya en las interacciones con el microambiente de la médula ósea (células, matriz extracelular y factores solubles) donde los macrófagos representan un importante componente. Los macrófagos asociados a tumor (TAM) y las células supresoras mieloides protegen a las células del MM de la apoptosis espontánea e inducida por la quimioterapia y proveen de un microambiente inmunosupresor. Además, los TAM participan en complejos bucles paracrinos con células estromales y endoteliales promoviendo la supervivencia del MM y la angiogénesis a través de la liberación de factores de crecimiento endotelial vascular. Se ha demostrado que pacientes con MM en que se ha detectado una alta infiltración de médula ósea por macrófagos tienen un pronóstico más pobre. No obstante, a pesar de estas acciones pro-tumorales, los macrófagos en el nicho del mieloma pueden exhibir un potencial tumoricida intrínseco, como se demuestra por el uso de anticuerpo anti-CD47 que bloquean señales “no me comas” y provocan una regresión del mieloma mediada por los macrófagos.⁷⁷

Los macrófagos, por lo tanto, tienen gran plasticidad y pueden diferenciarse en varios estados funcionales en respuesta a las señales del microambiente. Empleando diferentes estímulos de activación *in vitro* se han clasificado en 2 estados polarizados principales: MO-M1 que se refiere a los macrófagos clásicamente activados por citocinas como el IFN γ , TNF- α o GM-CSF; mientras que los MO-M2 se refieren a una población alternativa activada por IL-4, IL-13 o IL-10. Los M1 tiene una actividad tumoricida reseñable, mediante secreción de factores citotóxicos (IFN, TNF- α , ROS) y fagocitosis. Pueden iniciar respuestas inmunes anti-tumorales específicas a través de la elevada expresión de moléculas del CMHC y moléculas coestimuladoras para una presentación de antígeno eficaz; así como citocinas proinflamatorias (IL-12, IL-23) que estimulen a los linfocitos T citotóxicos a las células NK. Por el contrario, los M2 muestran generalmente una baja producción de ROS y una baja capacidad de presentación antigénica así como de inmunidad supresora de tumores.⁷⁷

Actualmente las pruebas de estudios *in vitro* evidencian que los TAM son polarizados predominantemente a un fenotipo M2 en estadios avanzados del cáncer. Más que la depleción de los TAM, las terapias específicas están siendo dirigidas a bloquear sus funciones pro-tumorales; al tiempo que se promueven las funciones antitumorales. La reprogramación de M2 a M1 puede controlar la progresión del cáncer relativa a la inflamación y dar lugar a reacciones destructivas para el tumor. Se ha hallado que MIF está altamente expresado en el microambiente medular y juega un papel autocrino en la polarización de MO-M2 a través de CD74 y CXCR7. Utilizando un tratamiento combinado para reprogramar los TAM del MM con la citocina pro-M1 GM-CSF más el

bloqueo de la citocina pro-M2 con 4-IPP se induce la regulación al alza de marcadores M1 y la recíproca regulación a la baja de marcadores M2.⁷⁷

3.4 Terapia Celular Adoptiva (ACT)

La terapia celular adoptiva implican enriquecimiento, expansión ex vivo y/o modificación de linfocitos autólogos o alogénicos seguidos de una posterior infusión en el paciente. Una ACT exitosa está determinada por la habilidad de los linfocitos infundidos para circular hacia la ubicación del tumor y para mediar en la destrucción del mismo. En caso de terapia de células T, la infusión suele acompañarse de la administración de factor de crecimiento de células T, IL-2, para aumentar la expansión in vivo. La depleción linfocitaria del huésped, tanto por quimioterapia sólo como en combinación con irradiación corporal total, es a menudo recomendada para facilitar la expansión linfocítica homeostática y la persistencia de las células T transferidas. Las células NK alogénicas expandidas se han dado en combinación con auto-TPH, melfalán y lenalidomida en ensayos.⁵¹

3.4.1 Células Inmunes Redirigidas Genéticamente

Consideraciones relativas a la transferencia adoptiva de células naturales, infiltrativas de tumores, son los requisitos para células tumorales reactivas preexistentes que puedan ser aisladas, enriquecidas y expandidas ex vivo. La ingeniería genética de linfocitos es un paso enorme para la inmunoterapia del cáncer, permitiendo una relativamente rápida generación de células efectoras con especificidad redirigida para antígenos asociados a tumores. La modificación de células T las hace capaces de reconocer la diana antigénica como un péptido del MHC. Una limitación para esta aplicación es que las células tumorales frecuentemente disminuyen la expresión de MHC para escapar del reconocimiento de células T.⁵¹

La terapia de antígeno quimérico del receptor de célula T (T-CAR) ofrece una alternativa, independiente del MHC. Las células T-CAR expresan un dominio de unión a antígeno del receptor de células B que se fusiona con un dominio intracelular del receptor CD3 de células T; que ha mostrado actividad en enfermedades relacionadas con CD19. Aunque el 95% de los pacientes con MM no expresan CD19 en las células tumorales, las células T-CAR han demostrado inducir remisión en pacientes con MM.⁴³ Los linfocitos efectoras seleccionados pueden incluso ser equipados con propiedades que sean requeridas para la eliminación tumoral eficaz. Las regiones variables de un anticuerpo permiten el reconocimiento de estructuras independiente del MHC en la superficie de células tumorales, mientras que los dominios intracelulares de Coestimulación y señalización inician la auto-renovación y funciones líticas de células T. La identificación de antígenos apropiados presentes en la superficie de células tumorales o en el microambiente, pero no presentes en tejidos sanos, es el principal factor discriminador para desarrollar una terapia CAR-T satisfactoria. Cabe destacar que la terapia CAR no está sólo restringida a células T; otra aproximación en desarrollo es la terapia CAR-NK. Una ventaja del uso de NK es que es menos probable que provoquen síndrome de liberación de citocinas.⁵¹

3.4.2 Estrategias de Vacunación

Una alternativa a la expansión ex vivo de células T efectoras anti-MM es la administración de vacunas DC. Se trata de preparados ex vivo para presentar péptidos específicos del tumor. Estas células presentadoras de antígeno tienen el potencial de estimular una respuesta in vivo anti-tumoral de células T potente.¹

Al menos dos vacunas basadas en DC han sido desarrolladas y empleadas para el tratamiento de MM. En una de ellas, células dendríticas autólogas son sincronizadas con inmunoglobulinas clonales derivadas del tumor (idiotipo). Las vacunas autólogas de DC administradas transmiten el idiotipo al paciente permitiendo el reconocimiento por los anticuerpos del huésped y las células efectoras T, estimulando tanto la inmunidad humoral como celular anti-tumorales. Esta aproximación se basa en el hallazgo de células T Id-reativas en sangre periférica de pacientes con GMSI y MM. No obstante, aunque esas células T son capaces de generar respuestas in vitro anti-Id, la presentación de antígeno parece ser insuficiente para invocar una respuesta anti-tumoral eficaz in vivo. Las vacunas autólogas de DC administradas transmiten el idiotipo al paciente permitiendo el reconocimiento por los anticuerpos del huésped y las células efectoras T, estimulando tanto la inmunidad humoral como celular anti-tumorales. En una aproximación alternativa, las células cancerosas autólogas son fusionadas tanto con DC autólogas como alogénicas formando hibridomas; que permiten la presentación en una vía MHC-dependiente, capaz de desarrollar respuestas T citotóxicas.⁵¹

Otra de las estrategias de vacunación se basa en el empleo de péptidos. La pionera de estas aproximaciones, uso de proteínas del idiotipo, no cumplió las expectativas como dianas potenciales posiblemente secundaria a naturalezas poco inmunógenas de la proteína así como expresión pobre de dichas proteínas en la superficie de células plasmáticas. Se han realizado esfuerzos para incrementar la inmunogenicidad a través del uso keyhole limpet hemocianina (KLH), factores estimulantes de colonias granulomacrocíticas, toxoide tetánico y DCs. Están realizándose ensayos de vacunación con péptidos Id tal en varias formas como idiotipo DCs y Id-KLH.⁵

Por otro lado, la identificación de antígenos asociados al tumor como MAGE, NY-ESO1, WT-1, RHAMM-R3 y XBP-1 y su uso como dianas, ha permitido generar respuestas celulares cuando se han empleado individualmente o en combinación en ensayos preclínicos. Clínicamente, los resultados iniciales empleando una vacuna basada en un único péptido demostró poder ser empleada con pocos efectos adversos y puede provocar respuestas inmunes pero con un modesto efecto de control en la enfermedad. Particularmente hay un especial interés en un cocktail de fragmentos de péptidos que se expresan de forma abundante en las células del mieloma.⁵

4. Conclusiones

El mieloma múltiple es una enfermedad que ha sido tratada durante décadas con agentes alquilantes y corticoides con poca mejoría en las estadísticas de la respuesta. La introducción de los IP y los IMiD ha conseguido mejorar estos resultados, a pesar de que aún no curan la enfermedad y de que muchos pacientes

recaen posteriormente. Se están invirtiendo numerosos esfuerzos en identificar biomarcadores más fidedignos de malignidad, tanto para establecer factores pronósticos como para lograr buenas respuestas a la terapia. A través del conocimiento, cada vez más extenso, de las moléculas expresadas en la superficie de las células del mieloma, así como de las interacciones que establecen dichas células con su nicho, han aparecido terapias dirigidas basadas en mAb que demuestran una actividad sinérgica con otras terapias, incluyendo las tradicionales. De todo este tipo de agentes, el que más robustez ha demostrado ha sido el anti-CD38, Daratumumab, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos (Lenalidomida o Bortezomib); mientras que otros fármacos que se están desarrollando requieren de combinaciones para mostrar una eficacia reseñable. El tratamiento en combinación es uno de los pilares fundamentales en el mieloma y multitud de ensayos clínicos se están llevando a cabo en esta área, algo de especial relevancia en pacientes con MMRR. De cara al futuro, las aproximaciones más atractivas son las terapias combinadas con los mAb y otras terapias nuevas como la CAR-T cell.

Sin embargo, a pesar de lo mencionado, hay que tener en cuenta que la inmunoterapia tiene un obstáculo importante; la heterogeneidad de la enfermedad y la protección de las células tumorales con el microambiente en el que asientan; que les permite un entorno de crecimiento; razón por la que se invierten esfuerzos en esclarecer todas esas interacciones, ya que ofrecen un más que razonable abordaje terapéutico.

En resumen, prometedores resultados están saliendo a la luz con diversos mAb y con otros agentes basados en el mejor conocimiento de la enfermedad, aunque por lo general no son eficaces en monoterapia y hay que combinarlos con fármacos ya establecidos. Se necesitan más estudios para lograr terapias más específicas que permitan alcanzar RC más mantenidas y mejorar los resultados de supervivencia, así como establecer factores que nos den la posibilidad de seleccionar las terapias de un modo más individualizado y favorecer la calidad de vida de los pacientes.

5. Bibliografía

1. Bianchi G, Munshi N. Multiple Myeloma: from the bench to bedside. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125:3049-3058.
2. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016. NCCN.org.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3-9.
4. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *NEJM*. 2011; 364:1046-1060.
5. Kocoglu M, Badros A. The Role of Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 January 14;9,3; doi:103390/ph9010003.
6. Yang WC, Lin SF. Mechanisms of drug resistance in Relapse and Refractory Multiple Myeloma. *Biomed Research International*. 2015; 2015:341430.
7. Kizaki M, Tabayashi T. The Role of Intracellular signaling pathways in the pathogenesis of Multiple Myeloma and novel therapeutic approaches. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2016;56(1):20-7
8. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in Multiple Myeloma for clinical practice. *Blood Cancer*. 2015;5:e365.
9. Chan NC, Chan NP. Recurrent cytogenetic abnormalities in Multiple Myeloma. *Methods Molecular Biology*. 2017;1541:295-302.
10. Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from the front-line to relapsed therapies. *ASCO Educational Book*. 2015; e504-e511. [Asco.org/edbook](http://ascopubs.org/edbook).
11. Palumbo A, San Miguel J, Durie B, Lonial S. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives. *Leukemia*. 2016; 30:526-535.
12. Abramson HN. Kinase inhibitors as potential agents in the treatment of multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016 December 6;7(49):81926-81968.
13. American Cancer Society. Multiple myeloma. 2014. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003121-pdf.pdf>
14. Kumar SJ, Rajkumar V, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008; 111:2516-2520.
15. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28:1122-1128.

16. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014; 15:e538-548.
17. Manier S, Salem KZ, Liu D, Ghobrial IM. Future directions in the evaluation and treatment of precursor plasma cell disorders. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016; 35:e400-e406.
18. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *NEJM*. 2007; 356:2582-2590.
19. Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011; 25:906-908.
20. Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood*. 2016; 127:971-976.
21. Van de Donk NWCJ, Lokhorst HM, Anderson KC, et al. How I treat plasma cell leukemia. *Blood*. 2012; 120:2376-2389.
22. Comer M, Bunes AE, Sahin F, et al. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turkish Journal of Hematology*. 2013; 30:234-246.
23. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24(Suppl.6):vi133-vi137.
24. Mesguich C, Zanotti-Fregonara P, Hindié E. New Perspectives offered by nuclear medicine for the imaging and therapy of Multiple Myeloma. *Theranostics*. 2016 January 1;6(2):287-290.
25. Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;35:e418-423.
26. Suzuki K, Yano S, Nishiwaki K, et al. Clinical significance of granule-containing myeloma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer med*. 2016 Nov;5(11):3051-3058.
27. Lonial S, Nooka AK. Myeloma is not a single disease. *Journal of Oncology Practice*. 2016; 12:287-292.
28. Dispenzieri A. Myeloma: management of the newly diagnosed high-risk patients. *Hematology American Society of Hematology Educational Program*. 2016 December 2;2016(1):485-494.
29. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33:2863-2869.

30. Kim DS, Yu ES, Kang KW, Lee KW, et al. Myeloma prognostic index at diagnosis might be a prognostic marker in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2016 November 4. Epub.
31. Shi L, Qin X, Wang H, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016 November 12;1-10.
32. Li Y, Li H, Li W, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio but not platelet/lymphocyte ratio has a prognostic impact in multiple myeloma. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016 December 7;1-12.
33. Kumar Sk, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28:1122-1128.
34. Darzalex (daratumumab). Ficha técnica de DARZALEX®. Janssen Biologics.
35. Richardson PG. The future of myeloma therapy: one size does not fit all. *Journal of Oncology Practice*. 2016;12:296-296.
36. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood*. 2011; 117:4691-4695.
37. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2016; 17:e328-346.
38. Sharma S, Lichtenstein A. Dexamethasone-induced apoptotic mechanisms in myeloma cells investigated by analysis of mutant glucocorticoid receptors. *Blood*. 2008;112:1338-1345.
39. Bianchi G, Richardson PG, Anderson KC. Promising therapies in multiple myeloma. *Blood*. 2015;126:300-310.
40. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016. NCCN.org.
41. Dou QP, Zonder JA. Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Current Cancer Drugs Targets*. 2014;14:517-536.
42. Velcade (bortezomib). Ficha técnica de VELCADE®. Janssen-Cilag International.
43. Zhang K, Desai A, Zeng D, et al. Magic Year for multiple myeloma therapeutics: Key takeaways from the ASH 2015 annual meeting. *Oncotarget*. 2017 February 7;8(6):10748-10759.

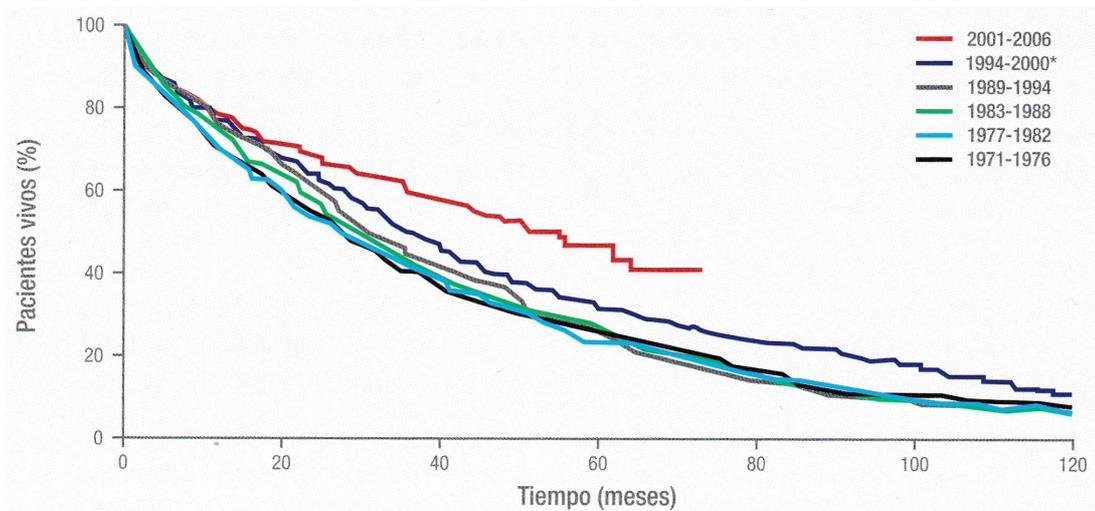
44. Kyprolis (carfilzomib). Ficha técnica de KYPROLIS[®]. Amgen Europe.
45. Raedler LA. Kyprolis (Carfilzomib) received new indications as combination therapy for use in relapsed and/or refractory multiple myeloma. American Health&Drugs Benefits. 2016 Mar;9 (special feature):93-96.
46. Thalidomid (thalidomide). Ficha técnica de THALIDOMID[®]. Celgene Europe Limited.
47. Raedler LA. Revlimid (Lenalidomide) now FDA approved as first-line therapy for patients with multiple myeloma. American Health&Drugs Benefits. 2016 Mar;9 (special feature):140-143.
48. Revlimid (lenalidomide). Ficha técnica de REVLIMID[®]. Celgene Europe Limited.
49. Raedler LA. Pomalyst (Pomalidomide) received a new indication for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. American Health&Drugs Benefits. 2016 Mar;9 (special feature):111-114.
50. Imnovid (pomalidomide). Ficha técnica de IMNOVID[®]. Celgene Europe Limited.
51. Al-Hujaily EM, Oldham RA, Hari P, et al. Development of novel immunotherapies for multiple myeloma. International Journal of Molecular Sciences. 2016 September 8;17(9) doi:103390/ijms17091506
52. Lee HC, Weber DM. Advances and practical use of monoclonal antibodies in multiple myeloma therapy. Hematology American Society of Hematology Educational Program. 2016 December 2;2016(1):512-520.
53. Tandon N, Ramakrishnan V, Kumar SJ. Clinical use and applications of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. Clinical Pharmacology: Adv Appl. 2016;8:35-44.
54. Farydak (panobinostat). Ficha técnica de FARYDAK[®]. Novartis.
55. Raedler LA. Farydak (Panobinostat): First HDAC Inhibitor approved for patients with relapsed multiple myeloma. American Health&Drugs Benefits. 2016 Mar;9 (special feature):84-87.
56. Blimark C, Holmberd E, Mellqvist U-H, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015;100:107-113.
57. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, et al. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. Cancer Growth and Metastasis. 2014;7:33-42.
58. Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, et al. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Deutsches Arzteblatt International 2016;113:470-6.

59. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Published ahead of print on March 14, 2016. Doi:10.1200/JCO.2015.65.0044. Último acceso: septiembre 2016.
60. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-815.
61. Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology*. 2012;17:S177-S180.
62. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel J, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplant. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32:587-600.
63. Moreau P, et al. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3076-84.
64. Lee HS, Min CK. Optimal maintenance and consolidation therapy for multiple myeloma in actual clinical practice. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2016 September;31(5):809-819.
65. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2016 October 21;6(10):e485
66. Palumbo A, Gentile M, Magarotto V, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *American Journal of Hematology*. 2017 March;92(3):244-250.
67. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 2017 April 28. Doi: 10.1038/leu.2017.111
68. Usmani SZ, Diels J, Ito T, et al. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: an adjusted treatment comparison. *American Journal of Hematology*. 2017 May 5. Doi: 10.1002/ajh.24781
69. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorized by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *British Journal of Haematology*. 2017 May;177(3):404-413.
70. Moreau P, Weisel KC, Song KW, et al. Relationships of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with

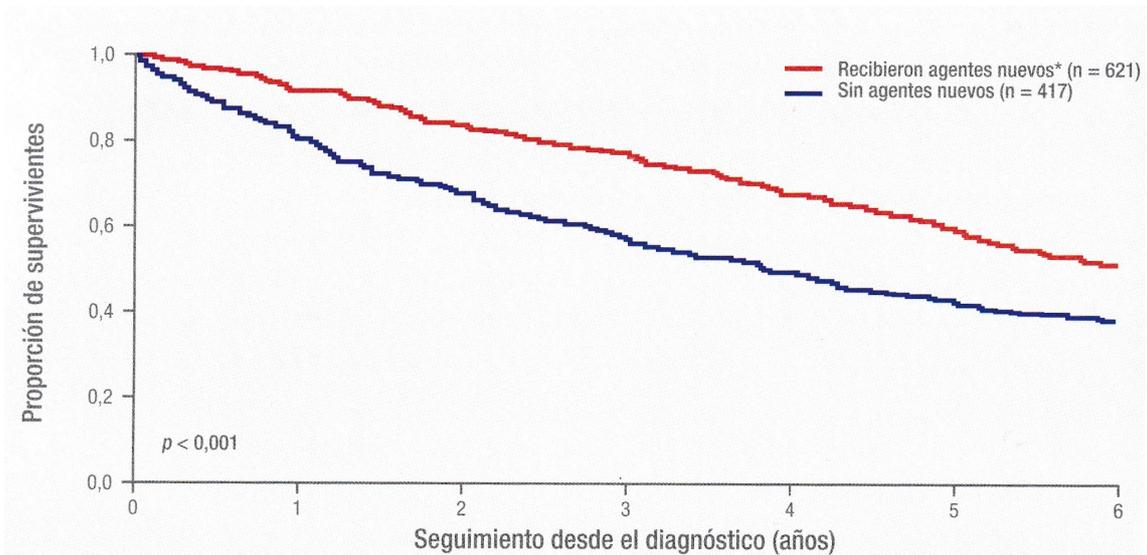
- pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). *Leukemia Lymphoma*. 2016 December;57(12):2839-2847.
71. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016 April 9;387(10027):1551-60.
 72. Raedler LA. Empliciti (Elotuzumab): First SLAMF7 antibody therapy approved for the treatment of patients with previously treated multiple myeloma. *American Health&Drugs Benefits*. 2016 March;9 (special feature):74-77.
 73. Rosenblatt J, Avigan D. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in multiple myeloma: a dream or a reality. *Blood*. 2017 January 19;129(3):275-279.
 74. Pogue SI, Taura T, Bi M. Targeting attenuated IFN- α to myeloma cells with a CD38 antibody induces potent tumor regression with reduced off-target activity. *PLoS One*. 2016 September 9;11(9)e0162472 doi:10.1371/journal.pone.0162472
 75. Raedler LA. Ninlaro (Ixazomib): First Oral Proteasome Inhibitor approved for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *American Health&Drugs Benefits*. 2016 March;9 (special feature):102-105.
 76. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *NEJM*. 2016 April 28;374(17):1621-1634.
 77. Gutiérrez-González A, Martínez-Moreno R, Samaniego R, et al. Evaluation of the potential therapeutic benefits of macrophage reprogramming in multiple myeloma. *Blood*. 2016 November 3;128(18):2241-2252.
 78. Mesguich C, Zanotti-Fregonara P, Hindié E. New Perspectives offered by nuclear medicine for the imaging and therapy of Multiple Myeloma. *Theranostics*. 2016 January 1;6(2):287-290.
 79. Cassiopeia: A study to evaluate daratumumab in transplant eligible participants with previously untreated multiple myeloma. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541383>. Último acceso: Septiembre 2016.
 80. Hajek R. Chapter 1: Strategies for the treatment of multiple myeloma in 2013: moving toward the cure. In: multiple myeloma - a quick reflection on the fast progress. Hájek R. Eds. Intech. Available from: <http://intechopen.com/books/multiple-myeloma-a-quick-reflection-on-the-fast-progress/strategies-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-in-2013-moving-toward-the-cure>. Último acceso Noviembre 2016.
 81. Rajkumar SV. *American Journal of Hematology* 2014;89:999-1009.

82. Snowden JA, et al. British Journal of Haematology 2011;154:76-103.
83. Durie BG, et al. Leukemia 2006;20:1467-1473.
84. Rajkumar SV, et al. Blood 2011;117:4691-4695.
85. Lonial S, et al. Clinical Cancer Research 2011;17:1264-1277.
86. Translation to clinic: Preparing for immunotherapy in B-cell malignancies. Younes A, Ansell S, et al. July 2016. Medscape. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/864374_2

6. Anexos



Anexo 1. Supervivencia general desde el diagnóstico entre 1971 y 2006 (n=2981).



Anexo 2. Comparación de la supervivencia general entre pacientes que reciben un agente nuevo como parte del tratamiento inicial y los que no recibieron ninguno de estos regímenes (n=1038).

(*) Bortezomib, lenalidomida o talidomida como parte del tratamiento inicial

Disorder	Disease Definition
Non-IgM MGUS	All three criteria must be met: Serum monoclonal protein (non-IgM type) < 3 g/dL Clonal bone marrow plasma cells < 10%* Absence of end-organ damage such as CRAB features that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
Smoldering MM	Both criteria must be met: Serum monoclonal protein (IgG or IgA) \geq 3 gm/dL, or urinary monoclonal protein \geq 500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10%–60% Absence of myeloma-defining events or amyloidosis
MM	Both criteria must be met: Clonal bone marrow plasma cells \geq 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma Any one or more of the following myeloma defining events: Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: Hypercalcemia: serum calcium > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL) Renal insufficiency: creatinine clearance < 40 mL/min or serum creatinine > 177 μ mol/L (> 2 mg/dL) Anemia: hemoglobin value of > 2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value < 10 g/dL Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT Clonal bone marrow plasma cell percentage \geq 60% Involved: uninvolved serum FLC ratio \geq 100 (involved FLC level must be \geq 100 mg/L) > 1 focal lesion on MRI studies (at least 5 mm in size)
IgM MGUS	All three criteria must be met: Serum IgM monoclonal protein < 3 gm/dL Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration < 10% No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder.
Light-Chain MGUS	All criteria must be met: Abnormal FLC ratio (< 0.26 or > 1.65) Increased level of the appropriate involved light chain (increased kappa FLC in patients with ratio > 1.65 and increased lambda FLC in patients with ratio < 0.26) No immunoglobulin heavy-chain expression on immunofixation Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder Clonal bone marrow plasma cells < 10% Urinary monoclonal protein < 500 mg/24 h
Solitary Plasmacytoma	All four criteria must be met: Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) Absence of end-organ damage such as CRAB features that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder
Solitary Plasmacytoma With Minimal Marrow Involvement**	All four criteria must be met: Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells Clonal bone marrow plasma cells < 10% Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) Absence of end-organ damage such as CRAB features that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder

Abbreviations: MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; CRAB features, hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions; MM, multiple myeloma; FLC, free light chain; SMM, smoldering multiple myeloma.
*A bone marrow examination can be deferred for patients with low-risk MGUS (IgG type, M protein < 15 gm/L, normal FLC ratio) in whom there are no clinical features concerning for myeloma.
**Solitary plasmacytoma with 10% or more clonal plasma cells is considered as MM.
Reproduced from Rajkumar et al.¹⁰

Anexo 3. Criterios diagn3sticos del IMWG para el mieloma m3ltiple y des3rdenes relacionados de c3lulas plasm3ticas.

Cytogenetic Abnormality	Clinical Setting in Which Abnormality Is Detected	
	Smoldering Multiple Myeloma	Multiple Myeloma
Trisomies	Intermediate-risk of progression, median TTP of 3 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 years Most have myeloma bone disease at diagnosis Excellent response to lenalidomide-based therapy
t(11;14) (q13;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 years
t(6;14) (p21;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 years
t(4;14) (p16;q32)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years Needs bortezomib-based initial therapy, early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
t(14;16) (q32;q23)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE
t(14;20) (q32;q11)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	High-risk MM, median OS 3 years
Gain(1q21)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	Intermediate-risk MM, median OS 5 years
Del(17p)	High-risk of progression, median TTP of 2 years	High-risk MM, median OS 3 years
Trisomies Plus Any One of the IgH Translocations	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	May ameliorate adverse prognosis conferred by high risk IgH translocations, and del 17p
Isolated Monosomy 13, or Isolated Monosomy 14	Standard-risk of progression, median TTP of 5 years	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low-risk of progression, median TTP of 7-10 years	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden, median OS > 7-10 years

Abbreviations: TTP, time to progression; MM, multiple myeloma; OS, overall survival; ASCT, autologous stem cell transplantation; MDE, myeloma-defining event. Reproduced from Rajan and Rajkumar.³²

Anexo 4. Anomalías citogenéticas en el curso clínico y pronóstico en mieloma múltiple.

Regimen	Schedule	Complete Response Rate after Induction %	Progression-free Survival	Overall Survival	Serious Toxic Effects Occurring in ≥10% of Patients
Bortezomib–dexamethasone	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4 and 9–12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles ⁵³	21*	Median, 36 mo	At 3 yr, 81%	Infection (10%)
Bortezomib–dexamethasone–cyclophosphamide	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1–4, 9–12, and 17–20 or on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 4 wk for a total of 4–12 cycles; cyclophosphamide: 300 mg/m ² given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4–12 cycles ⁵⁶	46*	Not reported	Not reported	Thrombocytopenia (25%), neutropenia (13%), anemia (12%), hyperglycemia (13%)
Bortezomib–dexamethasone–lenalidomide	Bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; dexamethasone: 20 mg/day given orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 every 3 wk for a total of 4–8 cycles; lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–14 every 3 wk for a total of 4–8 cycles ⁵⁸	29	At 18 mo, 75%	At 18 mo, 97%	Lymphopenia (14%)
Lenalidomide–dexamethasone	Lenalidomide: 25 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance; dexamethasone: 40 mg/day given orally on days 1, 8, 15, 22 every 4 wk for a total of 4 cycles or until progression or intolerance ⁵⁴	24†	Median, 25 mo	At 1 yr, 96%	Neutropenia (20%), deep-vein thrombosis (12%)
Melphalan–prednisone–thalidomide	Melphalan: 0.15 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles ⁶⁶ or 0.25 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles ⁶⁷ ; prednisone: 1.5 mg/kg given orally on days 1–7 every 4 wk for a total of 6 cycles ⁶⁶ or 2 mg/kg on days 1–4 every 6 wk for a total of 12 cycles ⁶⁷ ; thalidomide: 100 mg/day given orally continuously until progression or intolerance ⁶⁶ or 200 mg/day continuously for a total of 12 cycles of 6 wk ⁶⁷	13–16	Median, 22–28 mo	Median, 45–52 mo	Neutropenia (16–50%), deep-vein thrombosis (12%), peripheral neuropathy (6–10%), infection (10–13%)
Melphalan–prednisone–bortezomib	Melphalan: 9 mg/m ² given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles ^{73,76} ; prednisone: 60 mg/m ² given orally on days 1–4 every 5–6 wk for a total of 9 cycles ^{73,76} ; bortezomib: 1.3 mg/m ² given as bolus intravenous infusion on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (cycles 1–4) and on days 1, 8, 22, 29 (cycles 5–9) every 6 wk for a total of 9 cycles ⁷³ or 1.3 mg/m ² on days 1, 8, 15, 22 every 5 wk for a total of 9 cycles ⁷⁶	24–30	Median, 22–27 mo	At 2 yr, 85–87%	Neutropenia (28–40%), thrombocytopenia (20–37%), anemia (10–19%), peripheral sensory neuropathy (5–14%)
Melphalan–prednisone–lenalidomide	Melphalan: 0.18 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; prednisone: 2 mg/kg given orally on days 1–4 every 4 wk for a total of 9 cycles; lenalidomide: 10 mg/day given orally on days 1–21 every 4 wk for a total of 9 cycles; by the 10th cycle, maintenance with lenalidomide at 10 mg/day on days 1–21 every 4 wk until progression or intolerance ⁴⁷	16	At 2 yr, 55%	At 2 yr, 82%	Neutropenia (71%), anemia (24%), thrombocytopenia (38%), infection (10%)

Anexo 5. Regímenes terapéuticos comúnmente utilizados en MM de nuevo diagnóstico.

Anexo 6. Criterios de respuesta estandarizados del IMWG.

Respuesta	Criterios
Respuesta completa (RC)	Inmunofijación negativa de suero y orina, y desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos y < 5% de células plasmáticas en la médula ósea. En los pacientes en los que la única enfermedad medible es mediante niveles séricos de FLC, se requiere una proporción normal de FLC de 0,26-1,65 además de los criterios de RC. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas.
Respuesta completa estricta (RCe)	La RC tal y como se ha definido anteriormente, además de una proporción normal de FLC y ausencia de células plasmáticas clonales mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo de 2 a 4 colores. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas de los parámetros analíticos.
RC inmunofenotípica	RC estricta tal y como se ha definido anteriormente, más ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (clonales) en la médula ósea con al menos un total de 1 millón de células en médula ósea analizadas mediante citometría de flujo multiparamétrica (con > 4 colores).
RC molecular	RC tal y como se ha definido anteriormente, más reacción en cadena de la polimerasa mediante oligonucleótidos específicos de alelo negativa, sensibilidad 10 ⁻⁵ .
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	Componente M en suero y orina detectable mediante inmunofijación, pero no mediante electroforesis, o una reducción ≥ 90% del componente M sérico más un nivel de componente M en orina < 100 mg/24 horas. En los pacientes en los que la única enfermedad medible es mediante niveles séricos de FLC, se requiere una disminución > 90% en la diferencia entre los niveles de FLC implicadas y no implicadas, además de los criterios de RPMB. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas.
Respuesta parcial (RP)	Reducción ≥ 50% de la proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina de 24 horas en ≥ 90% o hasta < 200 mg/24 horas. Si los niveles de proteína M en suero y orina no son medibles, se requiere una disminución ≥ 50% en la diferencia entre los niveles de FLC implicadas y no implicadas en lugar de los criterios de la proteína M. Si la proteína M en suero y orina y el ensayo de FLC en suero no son medibles, se requiere una reducción ≥ 50% de las células plasmáticas en la médula ósea en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje basal fuera ≥ 30%. Además, si los hay a nivel basal, se requiere una reducción ≥ 50% del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos. Se necesitan dos evaluaciones consecutivas. Sin evidencias conocidas de lesiones óseas nuevas o progresivas si se realizaron estudios radiológicos.

Anexo 7. Criterios de respuesta estandarizados del IMWG (continuación anexo 6).

Respuesta	Criterios
Respuesta mínima (RM) solo para el mieloma múltiple en recaída y refractario	<p>Reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ de proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina de 24 horas de entre el 50 y el 89%.</p> <p>Además, si los hay a nivel basal, también se requiere una reducción de entre el 25 y el 49% del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos. Sin aumento del tamaño o el número de las lesiones líticas óseas (el desarrollo de una fractura por compresión no excluye la respuesta).</p>
Enfermedad estable (EE)	<p>No cumple los criterios de RC, RPMB, RP o EP. Sin evidencias conocidas de lesiones óseas nuevas o progresivas si se realizaron estudios radiológicos.</p>
Enfermedad progresiva (EP)	<p>Aumento de un 25% respecto al valor más bajo de la respuesta en cualquiera de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente M sérico con un aumento absoluto $\geq 0,5$ g/dL; son suficientes aumentos del componente M sérico de ≥ 1 g/dL para definir una recaída si el componente M inicial es ≥ 5 g/dL; y/o • componente M en orina (el aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 horas); y/o • solo en pacientes sin niveles de proteína M en suero y orina medibles: la diferencia entre los niveles de FLC implicadas y no implicadas (el aumento absoluto debe ser > 10 mg/dL); • solo en pacientes sin niveles de proteína M en suero y orina medibles y sin enfermedad medible mediante los niveles de FLC: porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (el porcentaje absoluto debe ser $\geq 10\%$). <p>Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas en tejidos blandos o aumento concluyente del tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos existentes.</p> <p>Desarrollo de hipercalcemia que puede atribuirse únicamente a un trastorno proliferativo de células plasmáticas.</p> <p>Se necesitan dos evaluaciones consecutivas antes del nuevo tratamiento.</p>

7. Índice de Abreviaturas

β2M: Beta 2 Microglobulina

AAS: Ácido acetil-salicílico

AcM: Anticuerpo Monoclonal

ACT: Terapia celular adoptiva

Alo-TPH: Alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos

APRIL: Ligando de proliferación inducida (siglas en inglés)

ASCT: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (siglas en inglés)

ATF4: Factor activador de la transcripción 4 (siglas en inglés)

Auto-TPH: Auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos

BAFF: Factor activador de células B (siglas en inglés)

BATF: Factor de transcripción básico de leucina ATF-like (siglas en inglés)

BF: Bifosfonatos

BMCA: Antígeno de maduración de célula B (siglas en inglés)

BMSC: células estromales de la médula ósea (siglas en inglés)

CAR-T: Antígeno Quimérico del receptor de Célula T (siglas en inglés)

CCDA: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

CCDC: Citotoxicidad celular dependiente de complemento

CIAP2: Inhibidor de la apoptosis celular 2 (siglas en inglés)

CLL: Cadenas ligeras libres

CP: Células plasmáticas

CRBN: Cereblon

DC: Célula dendrítica (siglas en inglés)

DKK1: Dickkopf-1

DTT: Ditiotreitól

ECG: Electrocardiograma

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EEPO: Electroforesis de Proteínas en Orina

EEPS: Electroforesis de Proteínas en suero

EFS: Supervivencia libre de eventos (siglas en inglés)

EMD: Enfermedad Extramedular

EMR: Enfermedad Mínima Residual

EP: Enfermedad progresiva

FCDA: Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos

FDA: Food & Drugs Administration

FDG: fluorodeoxiglucosa

FEE: Fármacos estimulantes de la eritropoyesis

FISH: Hibridación in situ con fluorescencia (siglas en inglés)

FLIP: Proteína inhibitoria FLICE (siglas en inglés)

G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas (siglas en inglés)

GM: Mieloma Potador de Gránulos (siglas en inglés)

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

HDAC: Histona Deacetilasa

HLA-1: Antígeno leucocitario humano 1 (siglas en inglés)

IAP: Proteína inhibidora de la apoptosis (siglas en inglés)

ICAM: moléculas de adhesión intercelular (siglas en inglés)

IKZF1: Ikaros

IKZF3: Aiolos

IMiD: Inmunomodulador

IMWG: Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (siglas en inglés)

IP: Inhibidor del Proteasoma

IRF4: Factor regulador de Interferón 4 (siglas en inglés)

ISS: Sistema de Estadificación Internacional (siglas en inglés)

KIR: Receptor de muerte Inmunoglobulina-like (siglas en inglés)

KLH: Hemocianina keyhole limpet (siglas en inglés)

KRD: Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona

LAT: Transportador de aminoácidos tipo L (siglas en inglés)

LC3B: Proteína 1 de cadena ligera 3B asociada a microtúbulos (siglas en inglés)

LCP: Leucemia de Células Plasmáticas

LDH: Lactato deshidrogenasa

LFA: Antígeno asociado a función linfocitaria (siglas en inglés)

MACS: Clasificación magnética de células activadas (siglas en inglés)

MBRP: Muy buena respuesta parcial

MCL1: Secuencia 1 de Célula Mieloide de Leucemia (siglas en inglés)

MDE: Eventos definitorios de mieloma (siglas en inglés)

MDR: Multirresistencia

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad (siglas en inglés)

MIP: Proteína Inflamatoria Macrofágica (siglas en inglés)

MLR: Ratio Monocito-Linfocito (siglas en inglés)

MM: Mieloma Múltiple

MMQ: Mieloma Quiescente

MMRR: Mieloma Múltiple en recaída/refractario

MoA: Mecanismo de acción (siglas en inglés)

MP: Melfalán-Prednisona

MPI: Índice Pronóstico del Mieloma (siglas en inglés)

MPT: Melfalán-Prednisona-Talidomida

MR: Respuesta mínima

MRD: Enfermedad mínima residual (Siglas en inglés)

NK: Células Natural Killer

NLR: Ratio Neutrófilo-Linfocito (siglas en inglés)

PCR: Proteína C Reactiva

PD-L: Ligando del receptor de muerte programada (siglas en inglés)

PD: Muerte programada (siglas en inglés)

PFS: Supervivencia libre de progresión (siglas en inglés)

PLR: Ratio Plaqueta-Linfocito (siglas en inglés)

QT: Quimioterapia

RAN: Recuento absoluto de Neutrófilos

RC: Respuesta completa

RCe: Respuesta completa estricta

Rd: Lenalidomida y dosis bajas de Dexametasona

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROS: Especies reactivas de oxígeno (Siglas en inglés)

RP: Respuesta parcial

RRI: Reacciones relacionadas con la infusión

R-ISS: Sistema de Estadificación Internacional revisado (siglas en inglés)

SC: Superficie corporal

sc.: subcutáneo

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNC: Sistema Nervioso Central

SHP2: Tirosin-fosfatasa 2 homóloga de SRC (siglas en inglés)

TAC: Activador Transmembrana modulador de Calcio (siglas en inglés)

TAM: Macrófagos asociados a tumor (siglas en inglés)

TC: Tomografía computarizada

TD: Talidomida-Dexametasona

TNF: Factor de Necrosis Tumoral (siglas en inglés)

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

TVP: Trombosis Venosa Profunda

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular (siglas en inglés)

VD: Bortezomib-Dexametasona

VLA: Antígeno muy tardío (siglas en inglés)

VMP: Melfalán-Prednisona-Bortezomib

XIAP: Proteína inhibitoria de la apoptosis cruzada X (siglas en inglés)

8. Agradecimientos

Este trabajo supone el final de una carrera. No me sería fácil describir el sinfín de horas y el esfuerzo que ha sido impreso en su realización. Dada su trascendencia y la significación del mismo me veo en la necesidad de mostrar mis más sinceros agradecimientos a las siguientes personas que han tomado parte en este proceso:

- En primer lugar a mi familia; que ha tenido que aguantar demasiados vaivenes de humor durante toda la carrera pero sin cuyo apoyo no se habría podido llegar a este punto. Gran parte de mis resultados les pertenecen a ellos.
- A mis directores de trabajo; tanto a Carmen Montes Gaisán como a Eulogio Conde García; cuya paciencia y asesoramiento han sido capitales en la realización del mismo. La siempre pronta disponibilidad de ambos en aportar su guía y consejo, así como su propia experiencia personal y profesional son algo que valoro de forma especial.
- A todos aquellos servicios del HUMV que, de un modo u otro, han participado en mi formación; que me han permitido aprender tanto de la ciencia más noble pero, sobre todo, valorar la humanidad que hay que demostrar en todos los aspectos de la vida.