



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

RESULTADOS A LARGO PLAZO CON BORTEZOMIB-DEXAMETASONA MÁS  
CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA O TALIDOMIDA EN TRATAMIENTO DE  
PRIMERA LINEA EN ENFERMOS CON MIELOMA MULTIPLE

TESIS DE POSGRADO  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:  
DR. ALDO MÚJICA MARTÍNEZ.

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.

*CIUDAD DE MÉXICO*

*ENERO DEL 2018*

*CIUDAD DE MÉXICO; ENERO DEL 2018.*

*No. REGISTRO: 338.2017*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ**

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.**

JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.**

ASESOR DE TESIS

---

**DR. ALDO MÚJICA MARTINEZ.**

AUTOR

## INDICE

	Página
RESUMEN (Abstract).....	4
INTRODUCCION.....	5
MARCO TEORICO.....	5
OBJETIVOS.....	7
PACIENTES Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	15
CONCLUSION.....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18
ANEXOS.....	20

## RESUMEN.

**Antecedentes.** La quimioterapia con múltiples drogas ha sido crucial en el tratamiento del mieloma múltiple produciendo un porcentaje alto de respuestas profundas y mejorando la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. La eficacia del Bortezomib en la inducción a la remisión ha sido demostrada en diferentes estudios. Fármacos citotóxicos como Doxorubicina, Ciclofosfamida o Talidomida han sido combinados a Bortezomib/Dexametasona. Hay pocos estudios aleatorizados que comparen la inducción a la remisión con Bortezomib/dexametasona con Ciclofosfamida, Doxorubicina o Talidomida.

**Objetivos.** Los objetivos primarios fueron comparar la sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP) y tasas de respuesta. Como objetivos secundarios determinar los factores que correlacionen con la SLP y conocer la incidencia de eventos adversos.

**Pacientes y Métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico, en el cuál se incluyen a pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y que recibieron como primera línea de quimioterapia basados en Bortezomib-Dexametasona más Ciclofosfamida, Doxorubicina o Talidomida. Los datos serán recolectados de los expedientes clínicos y electrónicos así como de las hojas de concentración de datos de este Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre.

**Resultados.** Se analizaron 189 pacientes, 84 mujeres (29%), 105 hombres (56%). Las características de la enfermedad fueron similares para cada grupo de tratamiento. La distribución del tipo de componente monoclonal fue IgA 20% (38), IgG 62% (117), No secretor y de cadenas ligeras 18% (34). La proporción de estadios de Durie Salmon fue: I 17% (33), II 33% (64), III 49%(92). La estadificación por ISS fue I: 18% (n=35), II: 46% (n= 88) y III 66% (n= 66). El 40% (76) del total de pacientes debutaron con fractura al momento del diagnóstico. La insuficiencia renal estuvo presente en el 20% (38) de los pacientes al diagnóstico. La tasa de respuesta global de los pacientes analizados fue del 100%. Para el grupo 1(BORCIC) la RC/MBRP (n= 56) fue del 85%; en el grupo 2 (BRODOX) la RC/MBRP (n=40) del 63% y para el grupo 3 (BORTAL) la RC/MBRP del 91% (n=57; p 0.006). La progresión fue mayor en el grupo 2 (BORDOX, n=36), comparado con el grupo 1 (BORCIC, n=27) y el grupo 3 (BORTAL, n=10)(p 0.04). La mediana de sobrevida libre de progresión para el grupo 3 (BORTAL) fue de 36 meses, para el grupo 1 (BORCIC) de 28 meses y para el grupo 2 (BORDOX) de 20 meses (p 0.006). La mediana de SG para aquellos con RC no fue alcanzada, con MBRP fue de 27 meses y para RP fue de 17 meses (p 0.0001). La incidencia global de neuropatía fue del 66% (124). En el análisis por grupo no se encontró significancia (BORCIC, n= 43; BORDOX n=33; BORTAL n= 47; p 0.77).

**Conclusión.** En nuestra experiencia los mejores esquemas de tratamiento para pacientes con Mieloma Múltiple en primera línea son aquellos que incluyen Bortezomib, Dexametasona con Talidomida o Ciclofosfamida, sin diferencia en las tasas y tipo de

respuesta, sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Estos esquemas mostraron similares tasas de toxicidad. El esquema que incluye Doxorubicina es el esquema con peores resultados tanto para sobrevida libre de progresión, sobrevida global y toxicidades, por lo que no lo sugerimos como esquema de tratamiento en primera línea.

## **INTRODUCCIÓN.**

Bortezomib (Velcade), el primer inhibidor de proteasoma de su clase, se ha estudiado ampliamente ya sea solo o en combinación con otros agentes (por ejemplo, glucocorticoides, fármacos inmunomoduladores, agentes citotóxicos, radiación) para el tratamiento del mieloma múltiple. El Bortezomib actúa en la vía ubiquitina-proteasoma que participa en la homeostasis proteica celular mediante el bloqueo de la acción del proteasoma 26S, una enzima catalítica que degrada las proteínas anormales o mal plegadas, particularmente las implicadas en el ciclo celular y en la transcripción de genes. Debido a que estas proteínas son más abundantes durante los procesos neoplásicos, son clave en la supervivencia del cáncer. La inhibición del proteosoma en células neoplásicas conduce a la apoptosis de las células y es, por lo tanto, un objetivo para la terapia. Desde entonces, nuevos datos han surgido definiendo el papel del Bortezomib en el mieloma múltiple como primera línea. En el 2008, el Bortezomib fue aprobado por el Sistema de Salud Canadiense para su uso como tratamiento de primera línea en pacientes con Mieloma Múltiple que no eran candidatos para el trasplante de células madre. Actualmente se recomienda el uso de Bortezomib como terapia inicial de pacientes candidatos y no candidatos a trasplante.

## **MARCO TEÓRICO.**

El Mieloma múltiple representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres y el 10 % de todas las neoplasias hematológicas, representando por lo tanto la segunda enfermedad hematológica en frecuencia. Se trata de una enfermedad monoclonal de Linfocitos de estirpe B post centro germinal, caracterizada por proliferación de células plasmáticas.<sup>1</sup> Muchos pacientes con MM tendrán progresión de la enfermedad o recaída y morirán de MM dentro de los 10 años de iniciada la terapia. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de mejorar los regímenes de inducción y de las estrategias para el control de la enfermedad con el objetivo a mantenerla en control a largo plazo.<sup>1</sup>

La sobrevida global ha mejorado significativamente en los últimos años, reportando en la década pasada un incremento del 50 % en la sobrevida global (44.8 vs 29.9 meses;  $p < 0.001$ ).<sup>2,3</sup>

El tratamiento del mieloma múltiple ha tenido cambios dramáticos. En principio, el régimen clásico de Melfalán-Prednisona (MP) fue el primer estudio aleatorizado en pacientes por MM en el cuál la sobrevida fue mayor de 6 meses en comparación con Melfalán como droga única.<sup>4</sup>

Posteriormente, la historia de la enfermedad mejoró conformé se introdujeron nuevos esquemas de tratamiento, así pues, con la utilización de Vincristina / Doxorubicina / Dexametasona (VAD) en 1980 se demostró una tasa de respuesta global 88%, con una mediana de progresión de 32.1 meses.<sup>5</sup>

Hasta la actualidad, los agentes que más han impactado en la sobrevida libre de progresión y sobrevida global son las combinaciones de diferentes fármacos como

Talidomida, Bortezomib, Alquilantes (Ciclofosfamida), Antraciclinas (Doxorrubicina) y más recientemente inmunomoduladores de segunda generación (Lenalidomida) y los nuevos Inhibidores de Proteosomas.<sup>6</sup>

Esta combinación de regímenes en la inducción a la remisión mejora la respuesta global y la profundidad de la respuesta al aumentar el porcentaje de pacientes que lograron respuestas completas (RC). Sin embargo, la terapia inicial en el MM depende de la estratificación del riesgo, condiciones del enfermo y la disponibilidad de recursos. Por lo tanto numerosos regímenes han sido probados para el tratamiento de MM, dividiendo aquellos candidatos de aquellos no candidatos a TACH debido a que la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global son mejores.<sup>7</sup>

Por ahora es bien sabido la superioridad de los regímenes que contienen Bortezomib-Dexametasona. Los datos que apoyan sus usos provienen de ensayos de un solo brazo o de estudios aleatorizados que comparan estos regímenes con otros que no son considerados de primera línea. De estos estudios cabe resaltar los estudios PETHEMA/GEM y EVOLUTION.<sup>8-16</sup>

Es importante tener en consideración también que algunos regímenes de tratamiento preferidos para MM no han sido comparados directamente el uno con el otro en estudios aleatorizados. Así tenemos que los agentes alquilantes como la Ciclofosfamida en combinación con Bortezomib y Dexametasona han tenido menores respuestas completas comparadas con Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona, sin embargo no han tenido impacto en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en estudios fase 2 retrospectivos comparativos.<sup>17</sup>

Se destaca también en contra parte que Bortezomib-Dexametasona ha sido usado en combinación con agentes como Ciclofosfamida, Doxorrubicina en pacientes previamente no tratados. Sin embargo hay pocos estudios acerca de la comparación de estos dos esquemas, y solo hasta el 2015 se realizó un estudio fase III en el cual se comparó la combinación de estos esquemas. El brazo con Doxorrubicina fue: Bortezomib a 1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8, 11, Doxorrubicina 9 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 2, 3, 4 y Dexametasona 20 mg /240 mg total, los días 1-4, 9-12, 17-20, y para el brazo con Ciclofosfamida el Bortezomib fue administrado de igual forma que en el brazo con Doxorrubicina, la Ciclofosfamida a dosis de 900 mg/m<sup>2</sup> el día 1 como dosis única y Dexametasona 40 mg/320 mg total, los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, encontrando un alto porcentaje de respuestas, sin encontrar inferioridad. Sin embargo se encontraron mayores efectos adversos y la progresión de la enfermedad fue mayor en los pacientes del brazo con Doxorrubicina.<sup>16, 23</sup>

Así tenemos que los Inhibidores de Proteosoma, debido a sus diversos efectos biológicos los hacen adecuados para la combinación con otros agentes terapéuticos como las Antraciclinas. Estas últimas drogas tienen efectos pleiotrópicos en las células neoplásicas. Mientras activa la muerte celular programada, también inducen vías anti-apoptóticas, que paradójicamente atenúa su actividad tumoral. La combinación de un Inhibidor de Proteosoma en combinación con Antraciclinas tiene una acción sinérgica. El Bortezomib sensibiliza las células del mieloma a Antraciclinas por inhibir la respuesta al daño del DNA generado por estos agentes. Se ha demostrado que incluso concentraciones subtóxicas, potencia fuertemente la actividad de agentes como la Doxorrubicina. Perfiles de expresión génica en células de MM han revelado que los transcritos involucrados en la reparación del DNA tienen una regulación a la baja, sugiriendo que la combinación tiene una actividad sinérgica por atenuar la respuesta protectora al estrés genotóxico. Así también

estudios preclínicos sugieren que las células tumorales pueden volverse resistentes a Antraciclinas bajo condiciones de estrés prevalente en las células tumorales, tales como la hipoxia y la privación de glucosa. Lo anterior sugiere que la quimioterapia combinada con Bortezomib más Doxorubicina es una adecuada combinación para el tratamiento del mieloma múltiple de reciente diagnóstico.<sup>18</sup>

Por otro lado, debido a las toxicidades que presentan diferentes fármacos, sobre todo la Doxorubicina, en un afán de mejorarlas, se han investigado diferentes presentaciones, las cuales presentan debido a su farmacología un menor grado de toxicidad. En estos, se encuentran estudios fase I con Bortezomib-Doxorubicina Pegilada Liposomal, encontrando toxicidad solo con dosis altas de Bortezomib (1.4 a 1.5 mg/m<sup>2</sup>). De los 24 pacientes con MM, 22 fueron evaluables para respuesta, de los cuales 5 alcanzaron una Respuesta Completa (RC), 3 Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP), 8 Respuesta Parcial (RP) y 1 Respuesta Menor (RM). La media de progresión fue de 9.3 meses con la combinación en comparación con Bortezomib solo, y la supervivencia global no se logró a una media de seguimiento de 36 meses.<sup>19</sup>

Se ha evaluado la asociación de Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona (CyBORd) en un estudio clínico fase II en 33 pacientes con MM de reciente diagnóstico, encontrando RP de 88 %, MBRP en 61% y Respuesta Completa/ Respuesta Casi Completa (CR/nCR) de 39 %. De los 28 pacientes que completaron 4 ciclos se encontró CR/nCR en 46% y  $\geq$ MBRP en 71%, demostrando respuestas rápidas y profundas. El esquema utilizado fue Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> intravenoso los días 1,4, 8 y 11, Ciclofosfamida 300 mg /m<sup>2</sup> oral los días 1, 8, 15, 22 y Dexametasona 40 mg oral los días 1-4, 9-12, 17-20 en ciclos de 28 días.<sup>20-22</sup>

Desde la introducción de la Talidomida, adicionada a la Dexametasona, esta se convirtió en uno de los tratamientos de primera línea del MM. Con el advenimiento del Bortezomib, se encontró que la adición de este al esquema de Talidomida con Dexametasona tenía mejores resultados en la respuesta al tratamiento, con una Respuesta Completa/Casi Completa de 31% comparado con el 11% que presentan Respuesta solo con Talidomida más Dexametasona.<sup>23</sup>

Desde entonces se han hecho algunas comparaciones con esquemas que contienen Bortezomib más Dexametasona con Talidomida (VTD) o con Ciclofosfamida (VCD) donde se han reportado después de 4 ciclos de tratamiento que el 66 % de los pacientes con VTD tenían al menos MBRP contra el 56.2% de la rama VCD (P=0.05), y con mejor impacto en las Respuestas Globales con la rama VTD de 92.3% vs 83.4% en el brazo VCD (P= 0.01).<sup>24</sup> Para adultos mayores de 65 años se han comparado esquemas en estudios retrospectivos. Por ejemplo en un estudio en el cual se compararon los resultados de pacientes en esta edad con esquemas con Melfalán-Prednisona -Talidomida (MPT) contra Bortezomib-Dexametasona-Doxorubicina observando una SLP de 80 meses en el grupo de MPT y en el grupo VAD no se alcanzó la media (P= 0.03).<sup>25</sup>

No existen estudios hasta el momento, que comparen los diferentes esquemas de tratamiento basados en Bortezomib en México e incluso en América Latina.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos primarios fueron comparar la supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasas de respuesta. Como objetivos secundarios determinar los factores que correlacionen con la SLP y conocer la incidencia de eventos adversos.

## **PACIENTES Y MÉTODOS.**

Estudio de cohorte, retrospectivo de un solo centro, longitudinal. Fueron incluidos pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, sin importar las comorbilidades previas con diagnóstico reciente de Mieloma Múltiple del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS en el 2008 y a los criterios del Grupo Internacional de Mieloma del 2014 (ver en anexos tabla 1 y 2) y que recibieron por lo menos 4 ciclos de tratamiento de uno de los siguientes esquemas: GRUPO 1: Bortezomib, Dexametasona, Ciclofosfamida (BORCIC), GRUPO 2: Bortezomib, Dexametasona, Doxorrubicina (BORDOX), GRUPO 3: Bortezomib, Dexametasona, Talidomida (BORTAL) (ver en anexos grupos de tratamiento), en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2016.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con esquemas de quimioterapia previos y/o que no cuenten con datos completos en el expediente clínico y electrónico. Los criterios de eliminación fueron pacientes que hayan tenido falta de apego a los protocolos de tratamiento vigentes del servicio, fallecido antes del cuarto ciclo de tratamiento, abandonado el tratamiento o perdidos durante el seguimiento.

La quimioterapia se aplicó de la siguiente manera. Cada ciclo constó de 28 días. En todos los grupos la dosis de Bortezomib fue 1.3 mg/m<sup>2</sup> endovenosa o subcutánea 2 veces por semana los días 1,4, 8,11, 15,18, 22 y 25 de cada ciclo y la Dexametasona 40 mg intravenosa aplicada los mismos días del Bortezomib. Para el grupo 1 (BORCIC), la Ciclofosfamida fue de 300 mg/m<sup>2</sup> endovenoso los días 1, y 22. Para el grupo 2 (BORDOX) la dosis de Doxorrubicina fue de 30 mg dosis total y para el grupo 3 (BORTAL) la Talidomida fue de 100 mg/día durante todo el ciclo. En su mayoría el tratamiento con Bortezomib fue endovenoso, a partir del 2015 se administró vía subcutánea.

Las variables analizadas fueron Sexo, Edad, Hemoglobina, Plaquetas, Calcio, Creatinina, Albúmina, B2 microglobulina, Deshidrogenasa Láctica, Proteína C Reactiva, ECOG, Estadio Durie Salmon, ISS(Índice Internacional de Estadificación), Esquema de tratamiento [GRUPO 1: Bortezomib, Dexametasona, Ciclofosfamida (BORCIC); GRUPO 2: Bortezomib, Dexametasona, Doxorrubicina (BORDOX); GRUPO 3: Bortezomib, Dexametasona, Talidomida (BORTAL); explicadas en las tabla 3, 4 y 5 de anexos], Insuficiencia Renal, Tipo de Inmunoglobulina, Eventos Adversos, Sobrevida Libre de Progresión, Sobrevida Global (Ver definiciones en tabla de anexos).

El objetivo primario fue conocer y comparar la respuesta al tratamiento, la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y como objetivos secundarios determinar si existen los factores pronóstico que impacten en la sobrevida libre de progresión por grupo de tratamiento y conocer la toxicidad por esquema de tratamiento.

La información fue obtenida de los expedientes clínicos, electrónicos y de las hojas de seguimiento. Este estudio fue avalado por el comité de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con el número de folio 338.2017, mismo que está sujeto a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y guía en la investigación sobre seres humanos, garantizando el respeto a los siguientes principios: Beneficencia, Autonomía, No maleficencia y Justicia. Y de acuerdo la Ley General de Salud, artículo 100, capítulo V. En esta investigación no existió ni hubo de intereses por parte de los investigadores ni de la institución perteneciente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables nominales fueron expresadas en porcentaje, las variables numéricas fueron expresadas con media, mediana, mínimos, máximos y desviación estándar. Para la comparación de variables numéricas se utilizó T student y se corroboró con Kruskal-Wallis y tabla de Anova. Para comparar variables nominales se utilizó Chi2 y se corroboró por Pearson.

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, medidas absolutas y porcentajes de acuerdo al tipo de variable. Mediante medidas de asociación y significancia estadística (Tasas de riesgo y valor de P) se realizó un análisis univariable con los datos obtenidos y se evaluó su asociación con progresión.

La búsqueda de datos pronósticos se realizó con ANOVA, Chi2 y T student. Para el análisis univariado y multivariado se utilizó regresión lineal. La SG, SLP se calculó con el método no paramétrico de Kaplan-Meier como mediana de supervivencia en meses, se realizó una curva de supervivencia general.

Se consideró significancia estadística con un valor de  $P < 0.05$ . Para la realización de las pruebas estadísticas y generación de las curvas de supervivencia, se utilizó el programa estadístico SPSS 23.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

## **RESULTADOS**

Se analizaron 189 pacientes, 84 mujeres (29%), 105 hombres (56%) mayores de 18 años, de cualquier sexo, sin importar las comorbilidades previas. Las características demográficas por grupo de tratamiento se encontraron balanceadas. La proporción de acuerdo a su estado funcional fue, ECOG 0: 55 (29%), ECOG 1: 56 (30%), ECOG 2: 24 (13%), ECOG 3: 31 (16%), ECOG 4: 23 (12%). La presencia de Bence-Jones fue positiva en 41% (77), negativa en 42% (79) con datos perdidos de 17% (33). La distribución del tipo de componente monoclonal fue Ig A 20% (38), IgG 62% (117), No secretor y de cadenas ligeras 18% (34). La proporción de estadios de Durie Salmon fue: I 17% (33), II 33% (64), III 49% (92). La estadificación por ISS fue: I en 18% (n=35), II 46% (n= 88) y III 66% (n= 66). Del total de pacientes, el 40% (76) debutaron con fractura al momento del diagnóstico. La insuficiencia renal estuvo presente en el 20% (38) de los pacientes al diagnóstico. La proporción de quimioterapia fue la siguiente: BORTAL 36%(69), 34 mujeres, 35 hombres; BORDOX 27%(51), 22 mujeres, 29 hombres; BORCIC 36%(69), 28 mujeres, 41 hombres (p 0.5). La media de edad para cada esquema fue BORTAL 57, BORDOX Y BORCIC 56 (p 0.14). La media de hemoglobina fue 10.5 g-dl, plaqueta 257 mil, albúmina 2.8 g-l (0.9-4.6), Beta 2 microglobulina 2.7 (0.4-2.8) mg-l, Deshidrogenasa láctica 154 U-l, Proteína C reactiva 6 mg/dl y Creatinina 0.9 mg-dl. La distribución de estas variables fue similar en cada grupo, con diferencias en la distribución del estado funcional valorado por ECOG (Tabla 1).

**TABLA 1. MEDIANAS POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO.**

VARIABLE/ESQUEMA	BORTAL	BORDOX	BORCIC	p
<b>Sexo (n=)</b>				
Hombres	35	29	41	0.50
Mujeres	34	22	28	
<b>Edad (mediana en años)</b>	57	58	57	0.14
<b>Hemoglobina g/dl (media)</b>	10.6	10.2	10.7	0.70
<b>Plaquetas(mm3)</b>	266	269	255	0.74
<b>Calcio (mg/dl)</b>	9.8	10	9.8	0.55
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	2	1.4	1.5	0.25
<b>Albúmina (g-dl)</b>	2.6	2.5	2.6	0.97
<b>B2 microglobulina (mg-dl)</b>	6.8	5.2	6.4	0.93
<b>Deshidrogenasa Láctica U/l</b>	180	191	179	0.82
<b>Proteína C Reactiva (mg-dl)</b>	13	18	14	0.25

	BORTAL	BORDOX	BORCIC
<b>ECOG</b>			
<b>p 0.47</b>			
<b>0</b>	23	14	18
<b>1</b>	17	13	26
<b>2</b>	10	4	10
<b>3</b>	11	11	9
<b>4</b>	8	9	6
<b>DURIE SALMON</b>			
<b>p 0.62</b>			
<b>1</b>	14	11	9
<b>2</b>	21	16	25
<b>3</b>	34	24	35
<b>ISS</b>			
<b>p 0.27</b>			
<b>1</b>	12	12	12
<b>2</b>	34	16	34
<b>3</b>	23	22	24
<b>Tipo de Ig</b>			
<b>p 0.61</b>			
<b>A</b>	14	7	17
<b>G</b>	41	35	41
<b>NS</b>	14	9	11

La distribución por Durie-Salmon, tipo de inmunoglobulina, ISS, fue prácticamente similar entre el grupo 1 (BORCIC) y grupo 3 (BORTAL), no así para el grupo BORDOX, como se muestra en la tabla 1.

La tasa de respuesta global de los pacientes analizados fue del 100%. En la comparación de estas respuestas por rama de tratamiento, se encontró lo siguiente, para el grupo 1 (BORCIC): RC (n=40), MBRP (n=20), RP (n=9) con RC/MBRP del 87%; en el grupo 2 BORDOX: RC (n=22), MBRP (n=11) Y RP (n=18) con RC/MBRP en 64% y para el grupo 3 (BORTAL): RC (n=39), MBRP (n=25), RP (n=5), con una tasa de RC/MBRP del 92%, siendo similar entre los grupos 1 y 3 pero con diferencia significativa entre el grupo de 2 (p 0.006). La progresión fue mayor en el grupo 2 (BORDOX, n=36), comparado con el grupo 1 (BORCIC, n=27) y el grupo 3 (BORTAL, n=10), mientras que este último demostró ser el mejor esquema en este rubro (p 0.04). Tabla 2.

**TABLA 2. Tasas de respuesta por grupo de tratamiento.**

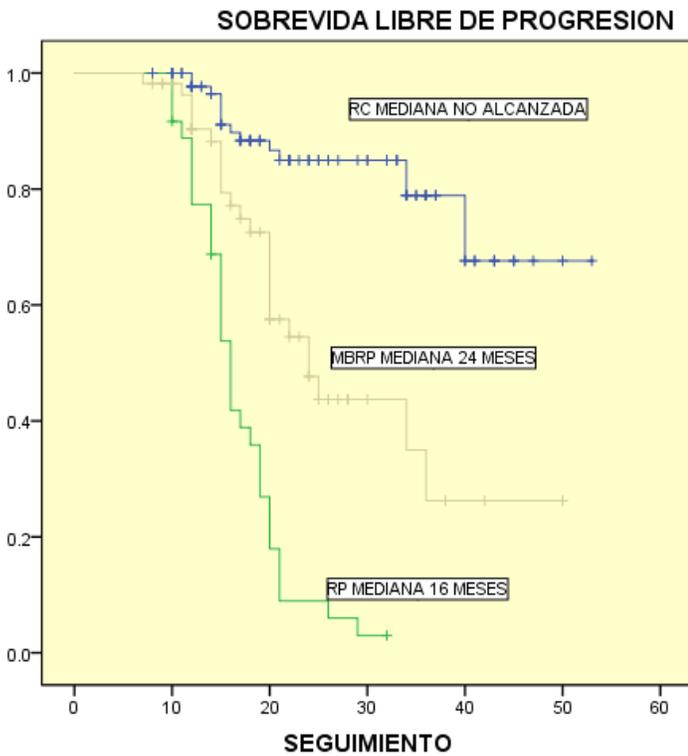
DATO	BORTAL RC+MBRP= 92%	BORDOX RC+MBRP= 64%	BORCIC RC+MBRP= 87%
RC (n=)	39	22	40
MBRP (n=)	25	11	20
RP (n=)	5	18	9

(p .006).

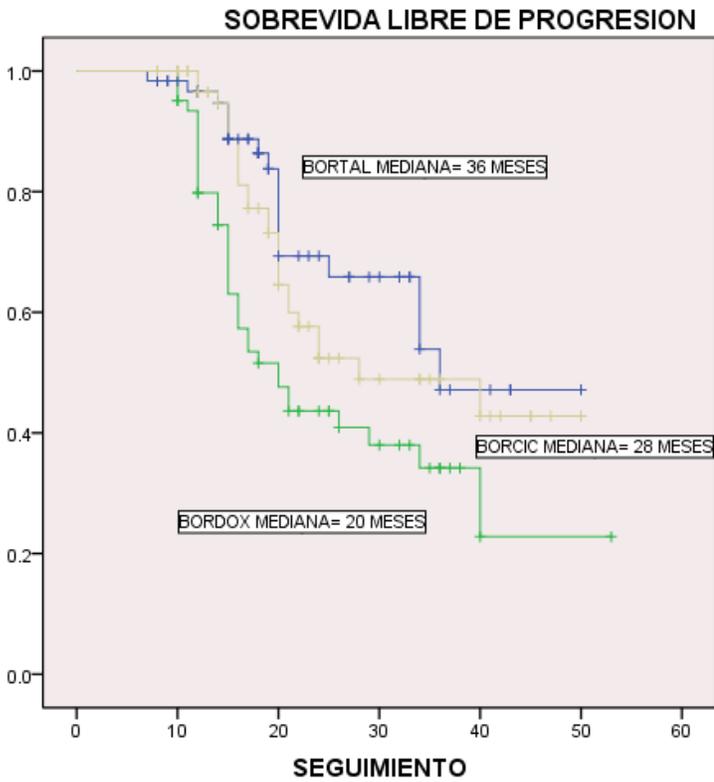
Se presentaron 13 defunciones en el grupo 1 (BORCIC), 38 en el grupo 2 (BORDOX) y 10 en el grupo 3 (BORTAL) (p 0.001). De las causas de muerte, 25 fueron por Infecciones, 20 por Insuficiencia Renal, 10 por Diabetes Mellitus, 3 por Infarto agudo al miocardio y 3 de otras causas (No determinada). Tabla 3.

**TABLA 3. Defunciones y progresión por grupos de tratamiento.**

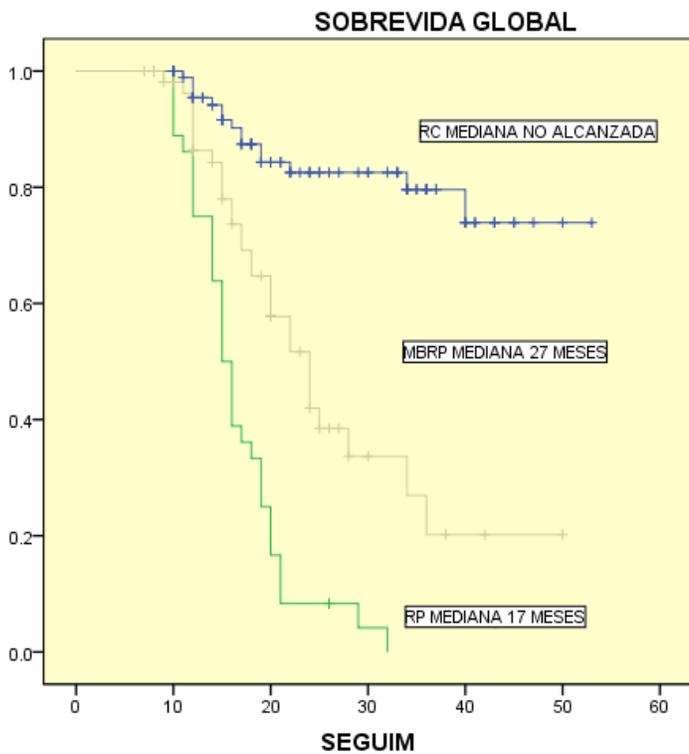
DATO	BORTAL	BORDOX	BORCIC	p
DEFUNCION (n=)	10	38	13	0.001
PROGRESION (n=)	23	36	27	0.04



Se valoró La sobrevida libre de progresión de acuerdo a los grados de respuesta alcanzados, encontrando superioridad para aquellos que alcanzaron Respuesta Completa, con una mediana no alcanzada. Para aquellos que obtuvieron Muy Buena Respuesta Parcial la mediana fue de 24 meses y para las RP fue de 16 meses (Utilizando el Análisis de Kaplan-Meier,  $p < 0.0001$ ), con una Tasa de Riesgo (HR 1.6 ; IC 95%, 1.1-2.5,  $p < 0.01$ ).

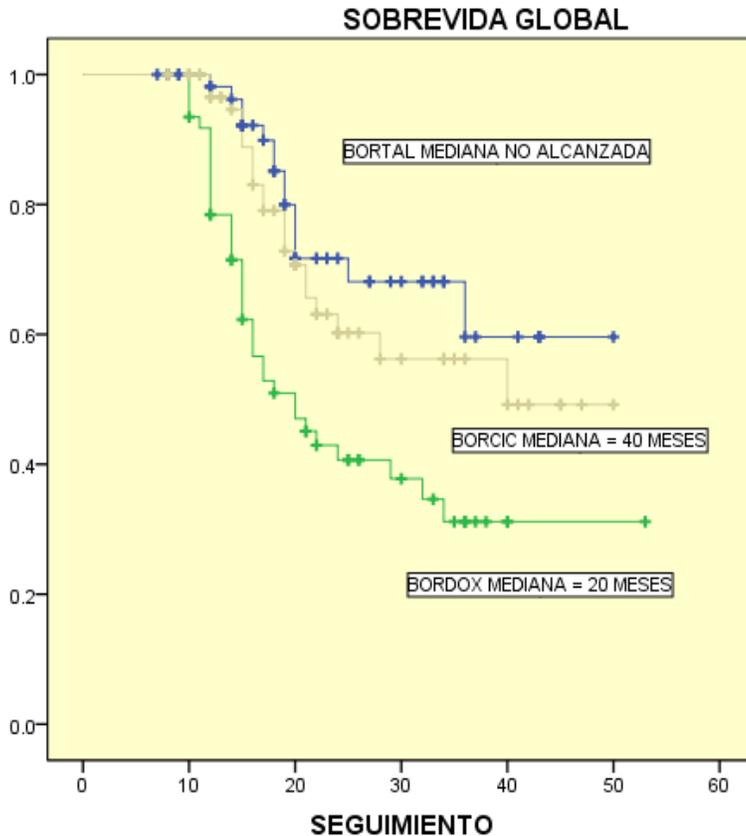


En el análisis de La Sobrevida Libre de Progresión por grupo de tratamiento también se encontró superioridad para el grupo 3 (BORTAL), alcanzando una mediana de 36 meses, seguida del grupo 1 (BORDOX) con una mediana de 28 meses y por último el grupo 2 (BORDOX) con una mediana de 20 meses (p 0.006).



La mediana de SG de acuerdo al grado de respuesta no se alcanzó para aquellos con RC, para aquellos con MBRP fue de 27 meses y para los de RP fue de 17 meses (p 0.0001).

En el análisis univariado se encontró que el Durie Salmón avanzado y la DHL elevada representan factores pronósticos adversos para la sobrevida libre de progresión, (HR de 1.9; IC 95%, 1.1-3.1, p 0.005 Y HR de 1; IC 95%, 0.9-1.1, p 0.02, respectivamente). En el análisis multivariado el Durie Salmon mantuvo su impacto como factor pronóstico, sin embargo no alcanzó significancia estadística (HR de 1.7; IC 95%, 0.8-3.6; p 0.15) mientras que la DHL se mantuvo como predictor (HR 1; IC 95%, 0.9-1.3; p 0.034). Tabla 4.



En la Sobrevida Global por grupo de tratamiento también se encontró diferencia. Para el grupo 3 (BORTAL) la SG no se alcanzó, para el grupo 1 (BORCIC) se encontró una mediana de 40 meses mientras que para el grupo 2 (BORDOX) la mediana fue de 20 meses en un tiempo de seguimiento de 50 meses ( $p=0.0001$ ).

**TABLA 4. Análisis univariado mediante regresión de Cox para Supervivencia Libre de Progresión**

Dato	Hazard Ratio IC 95%	p
Sexo	0.97 (0.5-1.7)	0.92
Edad	1 (0.9-1)	0.6
Hemoglobina	0.9 (0.8-1)	0.08
Plaquetas	1 (0.99-1)	0.68
Calcio	0.94 (0.82-1.2)	0.79
Creatinina	1 (0.8-1.3)	0.7
Durie Salmon	1.9 (1.1 3.1)	0.005
B2 microglobulina	1 (0.9-1.1)	0.56
Albúmina	0.9 (0.6-1.2)	0.4
ISS	1.3 (0.8-2.2)	0.17
Deshidrogenasa Láctica	1 (1.01-1.06)	0.02
Proteína C reactiva	1 (0.9- 1.1)	0.5
Respuesta inicial	1.6 ( 1.1-2.5)	0.01

En relación a las toxicidades, se encontró una incidencia global de neuropatía en el 66% (124). En el análisis por grupo no se encontró significancia, (BORCIC n= 43; BORDOX n=33; BORTAL n= 47; p 0.77). La neuropatía grado 3-4 fue mayor el brazo BORTAL (n=34) comparado con BORDOX (n= 17) y BORCIC (n=19). Tabla 5.  
Se encontró una incidencia global de Herpes Zooster del 12% (n= 23), sin encontrar diferencias por grupo de tratamiento (BORCIC n= 6; BORDOX n=6; BORTAL n= 11; p 0.42).

<b>TABLA 5. INCIDENCIA DE NEUROPATÍA POR GRUPO</b>		
<b>p 0.02</b>	<b>NEUROPATÍA 1-2</b>	<b>NEUROPATÍA 3-4</b>
<b>BORTAL 25% (n=)</b>	13	34
<b>BORDOX 18% (n=)</b>	16	17
<b>BORCIC 23% (n=)</b>	24	19

## **DISCUSIÓN**

En este estudio de cohorte retrospectivo, se analizaron 3 diferentes esquemas de quimioterapia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre basados en triple droga, teniendo como base el Bortezomib. Se analizaron a los pacientes que hayan cumplido con 4 ciclos de tratamiento y que tengan los datos necesarios para valorar la enfermedad.

Los grupos de tratamiento fueron denominados por el nombre que reciben en el Manual de procedimientos del servicio de Hematología de ese Centro Médico. Las características basales de cada grupo fueron muy similares. Resaltamos que en el caso del esquema Ciclofosfamida, esta se administra de manera intravenosa, a diferencia de otros esquemas (CyBORD por ejemplo) debido a que nuestro centro no cuenta con Ciclofosfamida oral. Como era de esperarse, se encontró que la mayor prevalencia de inmunoglobulinas fue de tipo G, seguido del tipo A y el no secretor en el cual se incluyó al subgrupo de cadenas ligeras.

Se encontró una incidencia de insuficiencia renal similar a lo reportado en otros grupos de 21%. En estos reportes se encontró la correlación con mortalidad temprana en aquellos con insuficiencia renal al diagnóstico de 19.5 versus 40.4 meses.<sup>26, 27</sup>

Sin embargo, estos reportes son previo al advenimiento del Bortezomib. Posterior a este, se ha comparado en estudios retrospectivos la sobrevida global en pacientes con falla renal, encontrando menores sobrevidas globales en aquellos con Tasas de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/m<sup>2</sup>, pero no se encontró significancia estadística.<sup>28</sup>

Por nuestra parte, no encontramos impacto en la sobrevida libre de progresión cuando los pacientes debutan con falla renal. Esto atribuible al beneficio del fármaco en esta población.

A pesar de que la mayoría de los pacientes se presentaron en estadios avanzados de ISS y una alta carga tumoral por Durie-Salmon, sin que esto significara en el análisis multivariado impacto en la tasa de progresión. De suma importancia es explicar que lo anterior es atribuible a que puesto que se trata de un Centro Médico de Referencia, el

tiempo del diagnóstico, el tiempo de envío a este Centro Médico y por lo tanto, el tiempo en el inicio de tratamiento es tardío, permitiendo que se establezcan estadios más avanzados sin embargo sin repercutir en la incidencia de insuficiencia renal. Nosotros no encontramos que la Insuficiencia renal fuera un factor pronóstico en la SLP y SG, quizá porque la mayoría de los pacientes tuvieron resolución de esta durante el tratamiento.

Con respecto a las respuestas del tratamiento, las comparaciones que existen con las drogas adicionales al Bortezomib utilizadas en nuestro estudio, se encuentra reportes con Bortezomib, Dexametasona, Talidomida (VTD) versus Bortezomib, Dexametasona, Ciclofosfamida (VCD) en pacientes con Mieloma de reciente diagnóstico y como tratamiento de inducción previo al trasplante. Este grupo encontró que la combinación VTD incrementó más de 3 veces la tasa de respuesta completa en comparación con VCD (19 vs 6%; p 0.001). De igual manera, las tasas globales de respuesta fueron mayores en el brazo VTD que en el VCD.<sup>14, 30</sup>

Nosotros no tuvimos refractariedad primaria en los pacientes analizados, encontrando algún tipo de respuesta en todos. Los esquemas con mejor respuesta (aquí se englobó RC más MBRP) fue el esquema con Talidomida (BORTAL), seguido de la combinación con Ciclofosfamida (BORCIC) y por último con Doxorubicina que contrasta con algunos otros grupos que compararon el grupo de Ciclofosfamida versus Doxorubicina, sin encontrar diferencias en las tasas de respuesta.<sup>16</sup> Sin embargo, entre el grupo de Talidomida (BORTAL) y Ciclofosfamida (BORCIC) se encontró una diferencia mínima a favor del grupo BORTAL con respecto a las tasas de respuesta global.

En nuestra población encontramos en el análisis, que los factores con impacto pronóstico, con tasas de riesgo significativas para la sobrevida libre de progresión y global fue el tipo de respuesta alcanzada con una media no alcanzada para aquellos con Respuesta Completa. A pesar de que en el balance general, no importó la rama de tratamiento mientras se alcanzará una respuesta completa, el beneficio fue gracias a los brazos con Talidomida y Ciclofosfamida. En suma, debido a que la mayoría de los pacientes que alcanzaron este tipo de respuestas se encontraban en el grupo con Talidomida seguido del grupo con Ciclofosfamida, estos tuvieron un mayor impacto en la Sobrevida Libre de Progresión y Sobrevida Global.

Aunque la mayoría de estos pacientes estaban en estadios avanzados por ISS y con alta carga tumoral, una gran proporción de ellos tenían un estado funcional por ECOG igual o menor a 2, con lo cual no encontramos una asociación directa entre estos factores. Algunos estudios como el fase III HOVON-65/GMMG-HD4, compara el esquema Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona (VAD) versus Bortezomib, Doxorubicina y Dexametasona (PAD) encontrando mayores sobrevidas libres de progresión con PAD, de 13 a 30 meses en pacientes de alto riesgo.<sup>11</sup> Sin embargo, existen pocas comparaciones directas en sobrevida entre diferentes esquemas basados en Bortezomib, algunas son con drogas como Lenalidomida versus Ciclofosfamida.<sup>29</sup>

Es de llamar la atención que la tasa global de neuropatía fue mayor que otros grupos, en los cuales la incidencia de neuropatía reportadas fue del 7% a 22% para la combinación VTD comparada con el 1% a 13% para VCD.<sup>14, 30</sup>

Las mayores tasas de neuropatía fueron en el brazo BORTAL. En el análisis por grado de Neuropatía, la gravedad (grados 3 y 4) fue mayor en la combinación con Talidomida que justificó el ajuste en las dosis hasta dosis sin afectar las respuestas en este grupo de tratamiento. Nosotros inferimos que esta mayor tasa de toxicidad fue porque en nuestros primeros pacientes, el Bortezomib fue administrado vía intravenosa.

La incidencia de Herpes Zooster aún con profilaxis con Aciclovir fue similar a lo reportado por otros grupos. No hubo diferencia por grupo de tratamiento, corroborando en nuestro universo de pacientes que el factor de riesgo para el desarrollo de esta infección se debe al Bortezomib, sin tener impacto el resto de fármacos.

Con respecto a las tasas de mortalidad, estas fueron mayores con el esquema que incluía Doxorrubicina, con significancia con respecto a los otros dos esquemas en los cuales las tasas fueron similares. Esto condujo a la suspensión del esquema BORDOX de nuestros protocolos de tratamiento. Por otro lado, sumado a lo anterior, también las mayores tasas de progresión fueron dentro del esquema de BORDOX, sugiriendo que la mortalidad en este esquema de tratamiento se debió complicaciones de la enfermedad o comorbilidades como Diabestes Mellitus, Cardiopatía isquémica y otras no especificadas, pero no por eventos adversos de los fármacos.

En México debido a factores financieros en la Salud Pública se cuenta con menor disponibilidad de Bortezomib para el tratamiento del Mieloma Múltiple. Los registros que evalúen el fármaco en nuestra población son nulos por lo que surgió el interés para reportar nuestros resultados de estos tres esquemas basados en el fármaco y ampliar el panorama a las autoridades de nuestro país.

## **CONCLUSIONES**

En nuestra experiencia los mejores esquemas de tratamiento para pacientes con Mieloma Múltiple en primera línea son aquellos que incluyen Bortezomib, Dexametasona con Talidomida o Ciclofosfamida, sin diferencia en las tasas y tipo de respuesta, Sobrevida Global y Sobrevida Libre de progresión. Con similares tasas de toxicidad. El esquema que incluye Doxorrubicina es el esquema con peores resultados en este rubro por lo que no sugerimos este esquema en primera línea. Por otro lado, sugerimos como primeras línea de tratamiento los esquemas que incluye Talidomida debido a las mejores tasas de Sobrevida libre de progresión pese a que no hay mayores diferencias en las tasas de respuesta comparado con los esquemas con Ciclofosfamida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Becker. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3\_2.
2. RF Cornell and AA Kassim. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 479–491.
3. Shaji K. Kumar, S. Vincent Rajkumar, Angela Dispenzieri. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008 111:2516-2520; doi:10.1182/blood-2007-10-116129.
4. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* 1969;208:1680–1685.
5. H Anderson, JH Scarffe, M Ranson, R Young; VAD chemotherapy as remission induction for multiple mieloma; *Brislih Journi d Cancer* (135) 71, 326-330
6. S. Vincent Rajkumar, Shaji Kumar; *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*; *Mayo Clin Proc.* 2016 January ; 91(1): 101–119.
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895.
8. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ et al. andomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 4375–4382.
9. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120: 1589–1596.
10. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta JJ, Cavo M et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3279–3287.
11. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2946–2955.
12. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621–4629.
13. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F; Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2011 Nov 26; 378(9806):1846.

14. Philippe Moreau, Cyrille Hulin, Margaret Macro; VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial; *Blood*. 2016 May 26; 127(21):2569-74.
15. Alvarado-Ibarra M, Briones-Cerecero R; Resultados de tres esquemas de tratamiento en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años; *Rev Hematol Mex*. 2016 abr;17(2):90-98.
16. EK Mai, U Bertsch, J Dürig, C Kunz. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma Leukemia (2015) 29, 1721–1729.
17. Khan ML1, Reeder CB, Kumar SK. Comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):326-33.
18. Rebecca Solomon,1 Alberto A. Gabizon; Clinical Pharmacology of Liposomal Anthracyclines: Pharmacology of Liposomal Anthracyclines: Focus on Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Feb;8(1):21-32.
19. Rami Manochakian, Kena C. Miller, Asher Alban Chanan-Khan; Bortezomib in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin for the Treatment of Multiple Myeloma; *Clin Lymphoma Myeloma*, 2007, Ene:7(4), 266-271.
20. Craig B. Reeder, M.D., Donna E. Reece, M.D., Vishal Kukreti, M.D; Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial; *Leukemia*. 2009 July; 23(7): 1337–1341.
21. Faith E. Davies, Ping Wu; The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD); *Haematologica* August 2007 92: 1149-1150.
22. Kropff M1, Bisping G; Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma; *Br J Haematol*. 2007 Aug;138(3):330-7.
23. J. L. Harousseau, A. Nagler; Effect of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib on time to progression (TTP) and overall survival of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone; *J Clin Oncol*; Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 8002.
24. Voorhees PM1, Dees EC, O'Neil B, Orlowski RZ; The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2003 Dec 15;9(17):6316-25.
25. Antonio Palumbo, Kenneth Anderson; Multiple Myeloma; *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
26. Eleutherakis-Papaiakovou V1, Bamias A, Gika D, Simeonidis A; Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance; *Leuk Lymphoma*. 2007 Feb;48(2):337-41.
27. Yang G, Chen W, Wu Y; Bortezomib, dexamethasone plus thalidomide for treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients with or without renal impairment; *Chin J Cancer Res*. 2013 Apr;25(2):155-60.
28. Isik Kaygusuz, Tayfur Toptas, Fergun Aydin; Bortezomib in patients with renal impairment; *Hematology*. 2011 Jul;16(4):200-8.

29. Dimopoulos MA, Beksac M, Benboubker L; Phase II study of bortezomib-dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma; Haematologica. 2013 Aug;98(8):1264-72.
30. M Cavo, L Pantani, A Pezzi, M T Petrucci; Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma; Leukemia. 2015 Dec;29(12):2429-31.

## ANEXOS

### Definición de las variables

**Sobrevida libre de Progresión:** El tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que la neoplasia no crece ni se disemina aún más.

**Respuesta Completa:** Inmunofijación en suero y en orina negativa, desaparición de plasmocitoma en tejidos blandos y  $\leq 5\%$  de células plasmáticas en M.O.

**Muy buena respuesta Parcial:** Detección de proteína M en suero y en orina por inmunofijación pero no por electroforesis o reducción del 90% o más de proteína M, más reducción  $< 100\text{mg}/24\text{h}$  de proteína M en orina.

**Respuesta Parcial:** Reducción de proteína M sérica  $\geq 50\%$  en suero, y en orina  $\geq 90\%$  o  $< 200\text{mg}/24\text{h}$ . Reducción  $\geq 50\%$  del plasmocitoma de tejidos blandos.

**Enfermedad estable:** No cumple con los criterios previos, ni los de progresión.

**Progresión de la Enfermedad:** Aumento  $\geq 25\%$  del componente M basal en suero y en orina, células plasmáticas en MO  $\geq 10\%$ . Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas en tejidos blandos o aumento de tamaño de los mismos, hipercalcemia.

**Toxicidad por quimioterapia:** Efecto adverso asociado a medicamentos de la quimioterapia.

**BORCIC:** Quimioterapia que incluye Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona de acuerdo al protocolo del CMN 20 Noviembre.

**BORDOX:** Quimioterapia que incluye Bortezomib, Doxorrubicina y Dexametasona de acuerdo al protocolo del CMN 20 de Noviembre.

**BORTAL:** Quimioterapia que incluye Bortezomib, Talidomida y Dexametasona, de acuerdo al protocolo del CMN 20 de Noviembre.

Mieloma Múltiple: Neoplasia hematológica basada en los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group publicados en 2014.

Tabla 1. CRITERIOS DE MIELOMA MÚLTIPLE 2014 (MYELOMA WORKING GROUP).
<p>Células de médula ósea clonales <math>\geq 10\%</math> o biopsia de hueso o plasmocitoma extramedular</p> <p>MÁS:</p> <p>Cualquiera de los siguientes factores definitorios de mieloma:</p> <p>Calcio sérico <math>&gt; 1</math> mg/dL del valor normal limite alto o <math>&gt; 11</math> mg/dL</p> <p>Lesión renal con creatinina <math>&gt; 2</math> mg/dL o depuración de creatinina <math>&lt; 40</math> mL/min</p> <p>Anemia con Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL o descenso <math>&gt; 2</math> g/dL del límite inferior normal.</p> <p>Una o más lesiones líticas en estudios óseos: radiografías, TAC, o PET-CT</p> <p>Células plasmáticas clonales en médula ósea <math>\geq 60\%</math></p> <p>Alteración en la relación de cadenas ligeras libres en suero <math>\geq</math> (en el caso de involucro de kappa) o <math>&lt; 0.01</math> (Con involucro de lambda)</p> <p><math>&gt; 1</math> lesión focal en RM <math>&gt; 5</math> mm</p>

Tabla 2. CRITERIOS DE MIELOMA MULTIPLE 2008.
<p>International Myeloma Working Group:</p> <p>Criterios Mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plasmocitoma (biopsia)</li> <li>- Inmunoglobulina monoclonal</li> <li>- Plasmocitos anormales (clonales), en médula ósea. Si hay menos de 10% de células plasmáticas: investigación de cadenas kappa/lambda de superficie, por inmunofenotipo, con relación anormal (<math>&gt; 4:1</math> ó <math>&lt; 1:2</math>)</li> <li>- Cadenas Ligeras Séricas (CLS), relación anormal (normal: 0.26 a 2.0).</li> </ul> <p>Criterios Menores.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ca corregido con albúmina <math>&gt; 11.5</math> mg/dl</li> <li>- Creatinina <math>&gt; 2.0</math> mg/dl.</li> <li>- Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl</li> <li>- Lesiones osteolíticas.</li> </ul> <p>Diagnóstico: Un Criterio Mayor y uno o más menores.</p>

GRUPO 1 BORCIC			
DROGA	MG/M2	FRECUENCIA	SEMANAS DE TRATAMIENTO
BORTEZOMIB	1.3 SC	2 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> , 2 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup>
CICLOFOSFAMIDA	300 EV	1 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> y 3 <sup>a</sup>
DEXAMETASONA	40 MG TOTAL EV	2 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> , 2 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup>

GRUPO 2 BORDOX			
DROGA	MG/M2	FRECUENCIA	SEMANAS
BORTEZOMIB	1.3 SC	1 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> ,2 <sup>a</sup> ,3 <sup>a</sup> ,4 <sup>a</sup> y 5 <sup>a</sup>
DOXORRUBICINA	30 MG* EV	1 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> y 3 <sup>a</sup>
DEXAMETASONA	40 EV	2 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> ,2 <sup>a</sup> ,3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup>

\*LA DOSIS DE DOXORRUBICINA FUE 30 MG TOTAL, NO FUE CALCULADA POR SUPERFICIE CORPORAL.

GRUPO 3 BORTAL			
DROGA	MG/M2	FRECUENCIA	SEMANAS
BORTEZOMIB	1.3 SC	2 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> ,2 <sup>a</sup> ,3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup>
TALIDOMIDA	100 MG TOTAL	DIARIO	CONTINUO
DEXAMETASONA	40 MG TOTAL EV	2 POR SEMANA	1 <sup>a</sup> ,2 <sup>a</sup> ,3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup>