



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE MAYORES DE 65 AÑOS

TESIS DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

DR. JOSÉ RODOLFO BRIONES CERECERO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE

HEMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

MEXICO DISTRITO FEDERAL

NOVIEMBRE 2013

No. De TESIS

294-2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. ARNOLDO RUIZ ESPARZA
Jefe de Enseñanza e Investigación
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.

DR. MANUEL LÓPEZ HERNÁNDEZ
Jefe del Servicio de Hematología
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.
Titular del Curso Universitario Hematología

Dra. Martha Alvarado Ibarra.
Médico Adscrito del Servicio de Hematología
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.
Asesor de Tesis

Dr. José Rodolfo Briones Cerecero
Residente del Servicio de Hematología
C.M.N. "20 de Noviembre" I. S. S. S. T. E.

AGRADECIMIENTOS

A Dios que me ha puesto en el camino a todas esas personas que me han apoyado a lo largo de este largo camino.

A mi familia hermosa que siempre ha creído en mí, a mi madre, padre y hermanos.

A mi abuelita que siempre ha que siempre me ha dicho lo orgullosa que esta de mi.

A mis Maestros y compañeros de los cuales he aprendido tanto, y tanto aprecio.

INDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Objetivo general y Objetivos específicos.....	18
Material y métodos.....	19
Definición de Variables.....	20
Análisis estadístico.....	28
Resultados.....	29
Discusión.....	33
Conclusiones.....	35
Bibliografía.....	36

Resumen

Los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años representan un grupo poco estudiado, en donde se han reportado medianas de supervivencia entre 6 y 22 meses, con algunos factores de mal pronóstico no bien estudiados como lo es el estado físico, los niveles de creatinina o el uso de distintos tipos de tratamiento incluyendo las nuevas terapias.

Objetivo

Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes mayores de 65 años comparando tres esquemas de tratamiento que incluyeron bortezomib o talidomida o quimioterapia

Método

se estudiaron pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años, en diferentes estadios de la enfermedad clasificados por ISS y por Durie Salmon, valorando distintas variables que incluyeron edad, sexo, ECOG, hct, conteo plaquetario niveles séricos de calcio, creatinina, albumina, tipo de componente monoclonal, niveles de dhI, antecedente de insuficiencia renal, presencia de fracturas. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo al esquema de quimioterapia recibido que incluyeron esquemas con bortezomib, talidomida u otro tipo de quimioterapia.

Resultados

Se estudiaron 53 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de mieloma múltiple, comprendidos en el periodo entre octubre de 1997 a septiembre de 2012, con una media de edad de 74 años (65-92), siendo 57% hombres y 43% mujeres, recibiendo esquemas de inducción con bortezomib 11 pacientes, talidomida 35 y quimioterapia 7, presentando una respuesta inicial de la siguiente manera; remisión completa (RC) 32, Respuesta parcial (RP) 12, Falla (2) no evaluable (NE) 7, encontrando diferencia estadística en cuanto al estadio por ISS estadio II ($P=0.044$). La supervivencia libre de progresión fue de 17 meses en el grupo de quimioterapia, 80 meses para el grupo con esquema con talidomida, y con una media no alcanzada en el grupo con Bortezomib ($p=0.03$). La supervivencia global (SG) para los pacientes con esquema de quimioterapia la mediana fue de 34 meses, 50 meses para pacientes en el grupo de talidomida y no alcanzada para pacientes con bortezomib ($p=0.76$). Se evaluó la incidencia de neuropatía, eventos tromboticos o infecciones por herpes, sin diferencia significativa en los tres grupos.

Conclusión:

El tratamiento con esquemas con talidomida y bortezomib mejoran tanto la supervivencia libre de progresión así como la supervivencia global en pacientes mayores de 65 años en

comparación con solo quimioterapia. Sin diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en los tres grupos.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en el microambiente de la médula ósea, que puede infiltrar sitios extramedulares, con la presencia de una proteína monoclonal en sangre u orina, con asociación de disfunción orgánica. Representa aproximadamente el 1% de las neoplasias, y el 13% de las malignidades hematológicas.¹

El origen del MM es una proliferación monoclonal de células plasmáticas premalignas que derivan de las células B del centro post germinal. Cambios genéticos y en el microambiente hematopoyético permiten la transformación de estas células en una neoplasia maligna.

El mieloma se cree que evoluciona más comúnmente a partir de una gamapatía monoclonal de significado indeterminado (generalmente conocida como GMSI) que progresa a mieloma asintomático y, finalmente, a mieloma sintomático. Varias anomalías genéticas que se producen en las células plasmáticas tumorales juegan un papel importante en la patogénesis del mieloma. Primeramente translocaciones cromosómicas tempranas se encuentran en la región variable de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 (q32.33), que más comúnmente yuxtapone a MAF (t [14; 16] [q32.33; 23]) y MMSET en el cromosoma 4p16.3. Este proceso resulta en la desregulación de los dos genes adyacentes, MMSET en todos los casos y FGFR3 en 30% de casos. Secundariamente la aparición tardía de translocaciones y mutaciones de genes que están implicados en la progresión de la enfermedad incluyen cariotipos complejos, anomalías en el MYC, la activación de NRAS y KRAS, mutaciones en FGFR3 y TP53, y la inactivación de inhibidores de ciclina-quinasa dependientes CDKN2A y CDKN2C. Otras alteraciones implicadas en la patogénesis del MM desregulación epigenética, alteración en la expresión de microARN y la metilación de genes. Las anomalías genéticas alteran la expresión de moléculas de adhesión en las células de mieloma, así como las respuestas a los estímulos de crecimiento en el microambiente².

Los criterios diagnósticos de la OMS para mieloma múltiple incluyen los siguientes:

- Componte de proteína M en suero $\geq 30\text{g/L}$ y/o
- Células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o la presencia de plasmocitoma
- Requiriendo uno o más de los siguientes:
 Elevación de calcio ($>11.5\text{ mg/dL}$)
 Insuficiencia renal (creatinina $>2\text{mg/dL}$)
 Anemia (hemoglobina $<10\text{ g/dL}$ o 2 g/dL $<$ normal)
 Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteopenia)³

Para la estadificación inicial se han utilizado las siguientes clasificaciones

Estadio	Criterios de Durie-Salmon	Criterios ISS
I	Todo los siguiente:	Microglobulina beta-2 en

	<ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina >10g/dl • Valor normal de calcio en suero o ≤ 12mg/dl • Radiografía ósea, estructura ósea normal o plamocitoma óseo solitario únicamente • Baja tasa de producción del componente M <ul style="list-style-type: none"> -Valor IgG <5 g/dl; -Valor IgA <3g/dl; -Proteína de Bence Jones < 4g/24h 	suero <3.5 mg/dl Albumina en suero ≥ 3.5 g/dl
II	Ni el estadio I ni el estadio III	Ni el estadio I ni el estadio III
III	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina <8.5 g/dl • Valor de calcio en suero >12 mg/dl • Lesiones osteolíticas avanzadas • Alta tasa de producción del componente M: <ul style="list-style-type: none"> -Valor IgG >7g/dl; -Valor IgA >5g/dl; -Proteína de Bence Jones >12g/24h 	Microglobulina beta-2 en suero >5.5mg/dl
Criterios de subclasificación A Función renal normal (nivel de creatinina en suero <2.0 mg/dl) B Función renal anormal (nivel de creatinina en suero ≥ 2.0 mg/dl) 3, 4		

En el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple actualmente se incluyen varios esquemas:

	Regímenes preferidos	Otros regímenes
Terapia primaria para candidatos a trasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexametasona (categoría 1) • Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona • Bortezomib/doxorubicina/dexametasona (categoría 1) • Bortezomib/lenalidomida/dexametasona (categoría 1) • Bortezomib/talidomida/dexametasona (categoría 1) • Lenalidomida/dexametasona (categoría 1) 	* dexametasona (categoría 2B) * doxorubicina liposomal /vincristina/dexametasona (DVD) (Categoría 2B) * Talidomida/dexametasona (categoría 2B)
Terapia primaria para no candidatos a trasplante	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexametasona • Lenalidomida/dexametasona de dosis baja (categoría 1) • Melfalán/prednisona/bortezomib (MPB) (categoría 1) • Melfalán/prednisona/lenalidomida (MPL) (categoría 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona (categoría 2B) • Doxorubicina liposomal/vincristina/dexametasona (DVD) (categoría 2B)

	<ul style="list-style-type: none"> • Melfalán/prednisona/talidomida (MPT) (categoría 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Melfalán/prednisona (MP) • Talidomida/dexametasona (categoría 2B) • Vincristina/doxorribiina/dexa metasona (VAD) (categoría 2B)
Terapia de mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Lenalidomida (categoría 1) • Talidomida (categoría 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interferón (categoría 2B) • Esteroides (categoría 2B) • Talidomida + prednisona (categoría 2B)

5

Grados de respuesta en pacientes con mieloma múltiple

Categoría de respuesta	Criterios
RCs, Respuesta completa estricta	RCs es definida como inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea más: Relación de cadenas ligeras normal y ausencia de células clonales en medula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia
RC, respuesta completa	inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea
MBRP, muy buena respuesta parcial	Proteína-M sérica y en orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o 90% o más de reducción en suero de proteína M mas Proteína M urinaria <100mg en 24hrs
RP, respuesta parcial	>50% de reducción de proteína M sérica y reducción de Proteína M en orina de 24hrs de $\geq 90\%$ o <200mg en 24hs. Si las Proteína M sérica o urinaria no se puede medir, una disminución de $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucradas y las no involucradas se requiere en lugar del criterio de proteína M. Si la proteína M sérica o urinaria no se puede medir, y la determinación de cadenas ligeras libres tampoco es posible, una reducción de $\geq 50\%$ de las células

	<p>plasmáticas se requiere en lugar de la Proteína M, siempre que el porcentaje basal de células plasmáticas en médula ósea se $\geq 30\%$.</p> <p>Además de los criterios arriba mencionados, una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos en comparación con el basal también es requerido.</p>
EE, enfermedad estable (no recomendado para el uso como un indicador de respuesta; la estabilidad de la enfermedades descrito mejor por el tiempo de progresión estimado)	No cumple criterios para RC, MBRP, RP o Progresión de la enfermedad.
Progresión de la enfermedad (para ser utilizado para el cálculo del tiempo de progresión y sobrevida libre de progresión y puntos para todos los pacientes incluyendo aquellos en RC) (Incluye enfermedad progresiva primaria y progresión de la enfermedad con y sin tratamiento)	<p>Progresión de la enfermedad : requiere uno o más de los siguientes:</p> <p>Aumento de $\geq 25\%$ desde el inicio en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente M en suero y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 0.5\text{g/dl}$) Componente M en orina y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 200\text{ mg/24h}$) • Solo en pacientes con niveles de la proteína M en suero y orina no mensurables: La diferencia entre niveles de cadenas ligeras libres (CLL) afectadas y no afectadas. El aumento absoluto debe ser $>10\text{mg/dl}$. Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea: El % absoluto debe ser $>10\%$ • Desarrollo definitivo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejido blando, o aumento definitivo en el tamaño de las lesiones óseas existentes o de los plasmocitomas de tejido blando • Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido $>11.5\text{ mg/dl}$ o 2.65 mmol/l) que puede atribuirse únicamente al trastorno proliferativo de células plasmáticas
Recidiva clínica	La recidiva o recaída clínica requiere uno o más de: Indicadores directos de aumento de la

	<p>enfermedad y/o disfunción de órgano final (características CRAB). No se usa en el cálculo del tiempo hasta la progresión o sobrevida libre de progresión, pero se enumera aquí como algo que puede ser informado opcionalmente o para su uso en la práctica clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o lesiones óseas • Aumento definitivo en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento definitivo se define como un aumento del 50% (y al menos 1 cm), según se mida en serie mediante la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión mensurable. • Hipercalcemia (11.5mg/dl o 2.65 mmol/l) • Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o 1.25 mmol/l) • Incremento de la creatinina en suero en 2 m/dl o más (177 μmol/l más)
<p>Recidiva a partir de RC (A ser usado únicamente si el punto final estudiado en SLE)</p>	<p>Cualquiera de los siguientes, ya sea uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reparación de la proteína M en suero o en orina mediante inmunofijación o electroforesis • Desarrollo $\geq 5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea • Aparición de cualquier otro signo de progresión (es decir, nuevo plasmocitoma, lesión osteolítica o hipercalcemia)

TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS:

La mediana de sobrevida en pacientes mayores de 65 años es de 6 meses sin tratamiento, lo cual se incrementa a 56 meses en aquellos tratados con terapias nuevas, que incluyen inhibidores de proteosomas o inmunomoduladores.

El estándar de tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico de MM implica la utilización de melfalán y prednisona (MP), actualmente la combinación de nuevos medicamentos como bortezomib (VMP), talidomida (MPT) y lenalidomida con dexametasona han incrementado su uso, mostrando en varios estudios una mejoría en el pronóstico prolongando la sobrevida en ancianos y en pacientes no candidatos a trasplante. Sin embargo el empleo de estos medicamentos se ha acompañado de diversos efectos adversos relacionados al tratamiento, lo cual es particularmente pronunciado en pacientes ancianos.

Medicamentos empleados en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y sus efectos adversos:

Esteroides

El uso de esteroides en el tratamiento del MM inicio en la década de los sesentas por Maas et al⁴

El efecto citotóxico de los esteroides es mediado a través de la unión de receptores de glucocorticoides que se homodimerizan y se trasladan al núcleo e interaccionan con elementos que transactivan la expresión genética, o pueden permanecer de manera monomérica y reprimir factores de transcripción tales como la activación de la proteína-1 (AP-1) o el factor nuclear kappa beta (NF-KB). Ambos procesos inhiben la producción de citocinas, alteran la expresión de varios oncogenes e inducen arresto del ciclo celular y apoptosis.(7)

Estudios han mostrado el riesgo incrementado de toxicidad severa y muerte en pacientes ancianos que reciben altas dosis de esteroide como parte inicial de los regímenes de tratamiento, mostrando una toxicidad no hematológica y muerte temprana de hasta una 10.5%, en parte a un riesgo incrementado de infecciones (16%), reportes de un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos hasta en un 26% y mortalidad temprana en un 5%. Sin embargo, por los efectos terapéuticos antes mencionados el uso de esteroides siguen siendo parte fundamental en el tratamiento del MM, prefiriendo actualmente dosis reducidas ya que han mostrado mayor eficacia en la sobrevida evaluada a un año en pacientes mayores de 65 años cuando se compara con dosis altas (94% vs 83%) p=0.02.(6)

Talidomidia y lenalidoida

La talidomida es un medicamento inicialmente utilizado en 1957 como analgésico y antiemético en mujeres embarazadas y posteriormente descontinuado por su poder teratogénico, que a finales de los noventas debido a las observaciones antiangiogénicas en el tratamiento de algunas patologías se inicio el empleo en el manejo del MM gracias al estudio Arkansas, al mismo tiempo en la década de los noventas se estudiaron algunos análogos de esta como la lenalidomida aprobada para su uso en MM en el 2006 por la FDA.(4)

Estos agentes actúan de diversas maneras con actividad tumoricida directa de la siguiente manera:

- 1) Efectos antiproliferativos al provocar arresto de G0-G1 e Incremento de la expresión de p21
- 2) Efectos proapoptóticos
 - a) potencial efecto TRIAL
 - b) activación de la vía de la caspasa 8
 - c) Inhibición del NF-KB

y con efecto inmunomodulador inhibiendo la expansión del mieloma múltiple de la siguiente manera:

- 1) Alterando la producción de citocinas
- 2) Activación de linfocitos T
- 3) Incremento de la función de las células NK

- 4) Inhibición de la adhesión de las células plasmáticas clonales al estroma de la médula ósea
- 5) Inhibición de las citocinas proinflamatorias
- 6) Efectos antiangiogénicos (7)

Los efectos adversos observados con el uso de talidomida incluyen constipación (17%), tromboembolismo venoso (12%), neuropatía periférica (23%) e infecciones (22%) principalmente en el uso de quimioterapia combinada.

En el caso de lenalidomida la principal toxicidad es hematológica reportando neutropenia III/IV en mayores de 65 años de hasta 71%, trombocitopenia de 38%, con menor incidencia de eventos trombóticos 7.5% y menor incidencia de neuropatía. (6)

Bortezomib

Autorizado en 2003 por la FDA para su uso clínico, un ácido dipeptídico selectivo, el primer inhibidor de proteosoma selectivo.(4)

Este inhibidor de proteosoma actúa causando un arresto celular de la fase G2 – M y apoptosis por medio de la fosforilación y división del Bcl-2 ()

Sus efectos adversos incluyen neuropatía en un 8% (grado II) y 7% (grado II/III), eventos trombóticos (5%), incremento en la incidencia de infecciones principalmente durante los primeros tres meses de uso, también se han reportado eventos cardíacos principalmente en combinación con talidomida y dexametasona en un 8%.(6)

Agentes alquilantes

En 1958 Blokhin reportó el beneficio del uso de la sarcolisina (melfalán) en 3 de 6 pacientes con mieloma múltiple, más adelante Harley et al introdujo la combinación de carmustina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona.

Actualmente los dos agentes alquilantes más utilizados en el manejo del mieloma múltiple son la ciclofosfamida y el melfalán, los cuales tienen en común la generación de intermediarios reactivos de carbono los cuales actúan sobre sitios ricos en electrones (oxígeno y nitrógeno) en el DNA, siendo su acción mielosupresiva, carcinogénica y acción genotóxica dependiente de un sistema de reparación celular intacto que reconozca sus aductos y así causar apoptosis celular.

El efecto adverso más común de estos medicamentos es la mielosupresión lo cual es dependiente de dosis acumulada o dosis total, otros efectos adversos incluyen la denudación del epitelio gastrointestinal, así como daño a nivel pulmonar, cardíaco y endotelial. Debido a que estos agentes actúan a nivel del DNA la aparición de mutaciones o neoplasias secundarias son el mayor efecto adverso a largo plazo ¹⁰

Estudios internacionales con que evalúan respuesta en mayores de 65 años con esquemas con melfalan/prednisona y melfalan/prednisona/talidomida

		REGIMEN	MANTENIMIENTO CON TALIDOMIDA	≥RP	RC	SLP MESES	SG MESES
GIMEMA	MPT (N=167)	M 4mg/m ² en los días 1-7, cada 28 días × 6 ciclos P 40 mg/m ² en los días 1-7, ciclos cada 28 días × 6 ciclos T 100 mg al día continuamente	Si	76 %	15.6%	21.8	45.0
	MP (N=164)	M 4mg/m ² en los días 1-7, cada 28 días × 6 ciclos P 40mg/m ² en los días 1-7, ciclos cada 28 días × 6 ciclos	NO	47.6%	3.7%	14.5	47.6
IFM 99-06	MPT (N=125)	M 0,25mg / kg / día en los días 1-4, cada 6 semanas × 12 ciclos P 2 mg /kg /día en los días 1-4 cada 6 semanas × 12 ciclos T Dosis en el criterio del médico	NO	76 %	13%	27.5	51.6
	MP (N=196)	M 0,25 mg / kg / día en los días 1-4, cada 6 semanas × 12 ciclos P 2 mg /kg /día en los días 1-4 cada 6 semanas × 12 ciclos	NO	35 %	2%	17.8	33.2
IFM 01-01	MPT (N=113)	M 0,2 mg kg en los días 1-4, los ciclos de cada 6 semanas × 12 ciclos P 2 mg/kg en los días 1-4, los ciclos de cada 6 semanas × 12 ciclos T 100mg al día x semana 72	NO	62 %	7%	24.1	44.0
	MP (N=116)	M 0,2 mg kg en los días 1-4, los ciclos de cada 6 semanas × 12 ciclos P 2 mg /kg en los días 1-4, los ciclos de cada 6 semanas × 12 ciclos	NO	31 %	1%	18.5	29.1

HOVON49 ¹³	MPT (N=171)	M 0,25 mg/kg/día en los días 1-5, cada 4 semanas x 8 ciclos P 1mg /kg /día en los días 1-5, cada 4 semanas x 8 ciclos T 200mg al día	SI	66 %	NR	15	40
	MP (N=173)	M 0,25 mg / kg / día en los días 1-5, cada 4 semanas x 8 ciclos P 1 mg kg/día en los días 1-5, cada 4 semanas x 8 ciclos	NO	45 %	NR	11	31
Nordic Myeloma Study Group ¹⁴	MPT (N=184)	M 0,25 mg/kg/día en los días 1-4, cada 6 semanas hasta alcanzar la meseta P 100mg los días 1-4 cada 6 semanas hasta alcanzar la meseta T 400mg al día	SI	57.9%	13%	15	29
	MP (N=179)	M 0,25mg/kg/día en los días 1-4, cada 6 semanas hasta alcanzar la meseta P 100mg los días 1-4 cada 6 semanas hasta alcanzar la meseta	NO	40.9%	4%	14	32
Turkish Myeloma Study Group ¹⁵	MPT (N=58)	M 9mg/m ² los días 1-4, cada 6 semanas P 60mg/m ² /día los días 1-4 cada 6 semanas T 100mg al día	NO	57.9%	8.8%	21	26
	MP (N=57)	M 9 mg/m ² los días 1-4, cada 6 semanas P 60mg/m ² /día los días 1-4 cada 6 semanas	NO	37.5%	8.9%	14	28
Sacchi et al.	MPT (N=64)	M 0,25 mg kg en los días 1-4 cada 28 días P 60mg/m ² en los días 1-4 cada 28 días T 100mg al día	Planeado	79.7%	20.3%	33	52
	MP (N=54)	M 0,25mg/kg en los días 1-4 cada 28 días P 60mg/m ² en los días 1-4 cada 28 días	NO	50.9%	7.4%	22	32

Estudios internacionales con que evalúan respuesta en mayores de 65 años con esquemas con bortezomib

		REGIMEN	MANTENIMIENTO	>RP	RC	SLP	SG 3años
VISTA	VMP (N=344)	V Ciclos 1-4: 1.3mg/m2 en días 1,4,8,11,22,25,32 cada 6 semanas;ciclos 5-9: 1.3mg/m2 los días 1,8,22,29 cada 6 semanas M 9mg/m2 los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos P 60mg/m2 los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos	No	71%	30%	24.0	68.5%
	MP (N=338)	M 9 mg/m2 los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos P 60 mg/m2 en los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos	NO	35%	35% 4%	16.6	54%
VMP vs VTP	VMP (N=130)	V Ciclo 1 (6 semanas): 1,3 mg/m2 en el día 1,4,8,11,22,25,29,32 Ciclos 2-6 (5 ciclos de semana): 1,3 mg/m2 en los días 1,8,15,22 M 9 mg/m2 en los días 1 a 4 × 6 ciclos P 60 mg/m2 en los días 1 a 4 × 6 ciclos	VP vs VT	80%	20%	34	74%
	VTP (N=130)	V Ciclo 1 (6 semanas): 1,3 mg/m2 en el día 1,4,8,11,22,25,29,32 Ciclos 2-6 (5 ciclos de semana): 1,3 mg/m2 en los días 1,8,15,22 T 100 mg diarios × 6 ciclos P 60 mg/m2 en los días 1 a 4 × 6 ciclos	VP vs VT	81%	28%	65%	65%

	VMP	V 1.3 mg/m ² en los días 1,4,8,11 cada 21 días x 8 ciclos M 9 mg/m ² los días 1-4 cada ciclo P 60 mg/m ² en días1-4 cada dos ciclos	V semanal ×5 ciclos	73% ^a	34% ^b	NR	NR
	VTD	V 1.3 mg/m ² en los días 1,4,8,11 cada 21 días x 8 ciclos T 100 mg al día D 20 mg el día 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 [ciclos 1-4] y 30 mg los días 1, 2, 4, 5 ciclos [5-8]	V semanal ×5 ciclos	79%	38%	NR	NR
	VD	V 1.3 mg/m ² en los días 1,4,8,11 cada 21 días x 8 ciclos D 20 mg el día 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 [ciclos 1-4] y 30 mg los días 1, 2, 4, 5 ciclos [5-8]	V semanal ×5 ciclos	71% ^a	31% ^b	NR	NR
	VMPT-VT (N=254)	V Ciclos 1-4: 1,3 mg/m ² en el día 1,4,8,11,22,25,29,32 Ciclos 5-9: 1,3 mg/m ² en los días 1,8,22,29 M 9 mg/m ² los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos P 60 mg/m ² en los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos T 50 mg al día	V 1.3 mg/m ² cada 2 semanas y T 50MG DIARIO POR 2 AÑOS	89%	38%	3 AÑOS slp 56%	89%
	VMP (N=257)	V Ciclos 1-4: 1,3 mg/m ² en el día 1,4,8,11,22,25,29,32 Ciclos 5-9: 1,3 mg/m ² en los días 1,8,22,29 M 9 mg/m ² los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos					

		P 60 mg/m ² en los días 1-4 cada 6 semanas × 9 ciclos					
--	--	--	--	--	--	--	--

Objetivo general

Se evaluó los resultados terapéuticos con los esquemas utilizados en el tratamiento de Mieloma Múltiple en enfermos mayores de 65 años

Objetivos específicos

1. Se evaluó a sobrevida libre de progresión (SLP)
2. Se evaluó la sobrevida global (SG)
3. Se evaluó la incidencia de neuropatía
4. Se evaluó la incidencia de eventos trombóticos relacionados a tratamiento
5. Se evaluó la incidencia de infecciones asociadas a la quimioterapia
6. Se evaluó el mejor esquema de tratamiento con mayor SLP y SG y con menor incidencia de efectos adversos
7. Se evaluó frecuencia y duración de hospitalizaciones de acuerdo al esquema de quimioterapia recibida.
8. Se evaluó el grado de respuesta por esquema de tratamiento con los diversos esquemas manejados en el CMN 20 de noviembre

Material y Métodos

Tamaño de la muestra

En un periodo de 15 años se ingresó al Servicio de Hematología 242 pacientes con diagnóstico de MM de novo. Los que reunieron los criterios de inclusión fueron 53 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años diagnóstico de MM de novo
- Pacientes que recibieron al menos un esquema de tratamiento de acuerdo a los protocolos vigentes en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre
- Ambos sexos
- Pacientes que recibieron algún esquema de quimioterapia a pesar de haber modificaciones en dosis y tiempo debido a toxicidad o tolerancia
- Pacientes con información disponible en expediente clínico

Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron tratamiento fuera del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre

Definición de variables y unidades de medida

DATO	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALAR
EDAD	AÑOS	ESCALAR
SEXO	MASCULINO/FEMENINO	NOMINAL
LEUCOCITOS	MM3/L	NUMERICA
NEUTROFILOS	MM3/L	NUMERICA
LINFOCITOS	MM3/L	NUMERICA
HEMOGLOBINA	GR/DL	NUMERICA
HEMATOCRITO	%	NUMERICA
PLAQUETAS	MM3/L	NUMERICA
CREATININA	MG/DL	NUMERICA
DEPURACIÓN DE CREATININA	MIL/MIN	NUMERICA
CALCIO	MG/DL	NUMERICA
INMUNOGLOBULINAS	G/DL	NUMERICA
KARNOSKY	0-5	NUMERICA
DURIE SALMON	1-3	NUMERICA
ISS	1-3	NUMERICA
ALBUMINA	MG/DL	NUMERICA
GLOBULINA	MG/DL	NUMERICA
B2 MICROGLOBULINA	MG/L	NUMERICA
DHL	MG/DL	NUMERICA
SLE	MESES	ESCALAR
SG	MESES	ESCALAR
PCR	MG/DL	NUMERICA
NEUROPATIA	SI/NO	NOMINAL
TROMBOSIS	SI/NO	NOMINAL
HIPERTENSION	SI/NO	NOMINAL
DIABETES	SI/NO	NOMINAL
IRC	SI/NO	NOMINAL

MIELOMA MULTIPLE: una neoplasia clonal de células B caracterizada por la expansión aberrantes de células plasmáticas, esto ocurre dentro de la médula ósea y que cumple los siguientes criterios:

- Componte de proteína M en suero $\geq 30\text{g/L}$ y/o
- Células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o la presencia de plasmocitoma
- Requiriendo uno o más de los siguientes:
Elevación de calcio ($>11.5\text{ mg/dL}$)
Insuficiencia renal (creatinina $>2\text{mg/dL}$)
Anemia (hemoglobina $<10\text{ g/dL}$ o 2 g/dL $<$ normal)
Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteopenia)³

Pico monoclonal: Es la observación dentro de una curva de electroforesis de proteínas la elevación de un pico de base angosta, simétrico y de forma aislada.

RCe, Respuesta completa estricta: es definida como inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea más:

Relación de cadenas ligeras normal y ausencia de células clonales en medula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia

RC, Respuesta completa: inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea

MBRP, muy buena respuesta parcial: Proteína-M sérica y en orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o 90% o más de reducción en suero de proteína M mas Proteína M urinaria <100mg en 24hrs

RP, respuesta parcial: >50% de reducción de proteína M sérica y reducción de Proteína M en orina de 24hrs de $\geq 90\%$ o <200mg en 24hs.

Si las Proteína M sérica o urinaria no se puede medir, una disminución de $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucradas y las no involucradas se requiere en lugar del criterio de proteína M.

Si la proteína M sérica o urinaria no se puede medir, y la determinación de cadenas ligeras libres tampoco es posible, una reducción de $\geq 50\%$ de las células plasmáticas se requiere en lugar de la Proteína M, siempre que el porcentaje basal de células plasmáticas en médula ósea se $\geq 30\%$.

Además de los criterios arriba mencionados, una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos en comparación con el basal también es requerido.

EE, enfermedad estable: No cumple criterios para RC, MBRP, RP o Progresión de la enfermedad.

PE, Progresión de la enfermedad : requiere uno o más de los siguientes:

Aumento de $\geq 25\%$ desde el inicio en:

- Componente M en suero y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 0.5\text{g/dl}$)
Componente M en orina y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 200\text{ mg/24h}$)
- Solo en pacientes con niveles de la proteína M en suero y orina no mensurables:
La diferencia entre niveles de cadenas ligeras libres (CLL) afectadas y no afectadas. El aumento absoluto debe ser $>10\text{mg/dl}$.
Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea: El % absoluto debe ser $>10\%$

Recidiva clínica: La recidiva o recaída clínica requiere uno o más de:

Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órgano final (características CRAB). No se usa en el cálculo del tiempo hasta la progresión o sobrevida libre de progresión, pero se enumera aquí como algo que puede ser informado opcionalmente o para su uso en la práctica clínica.

- Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o lesiones óseas
- Aumento definitivo en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones óseas existentes. Un aumento definitivo se define como un aumento del 50% (y al menos 1 cm), según se mida en serie mediante la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión mensurable.
- Hipercalcemia (11.5mg/dl o 2.65 mmol/l)
- Disminución de la hemoglobina $\geq 2\text{ g/dl}$ o 1.25 mmol/l)

Incremento de la creatinina en suero en 2 m/dl o más ($177\text{ }\mu\text{mol/l}$ más)

Recidiva a partir de RC: Cualquiera de los siguientes, ya sea uno o más:

- Reaparición de la proteína M en suero o en orina mediante inmunofijación o electroforesis
- Desarrollo $\geq 5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea

Aparición de cualquier otro signo de progresión (es decir, nuevo plasmocitoma, lesión osteolítica o hipercalcemia)

SLP (Supervivencia Libre de Progresión) Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

SG: (Sobrevida Global) Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.

Material y métodos

Diseño del estudio

Tipo de estudio:

Retrospectivo, longitudinal, prolectivo, observacional, de tratamiento, comparativo y unicéntrico

Se obtuvo la información del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y de manera retrospectiva se evaluaron pacientes con diagnóstico de MM mayores de 65 años los cuales recibieron al menos una línea de tratamiento dentro de los protocolos vigentes en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, se evaluaron los datos del paciente como edad, sexo, presencia de enfermedades concomitantes, laboratorios basales que incluyen niveles de inmunoglobulinas, en caso de contar con niveles de cadenas ligeras libres, depuración de creatinina, niveles de creatinina, calcio, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, así como porcentaje de células plasmáticas en aspirado de medula ósea o la presencia de plasmocitomas.

Posteriormente según el tipo de quimioterapia se evaluó el grado de respuesta alcanzada en los primeros 6 meses.

Si se presentó un evento adverso o intolerancia que haya contraindicado continuar con el esquema establecido previo a la evaluación semestral y de contar con valoración de la enfermedad antes de este periodo de tiempo fue incluido para el estudio de respuesta y toxicidad, en caso contrario solo fue evaluado para toxicidad.

Los protocolos en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre a lo largo de un periodo de 15 años han sido modificados con el advenimiento de nuevos medicamentos que a nivel internacional han mejorado el curso y pronóstico de los pacientes con MM. Por lo cual en este protocolo se evaluaron tres grupos de tratamiento de la siguiente manera:

1er grupo Protocolo SITAL

- Melfalán, 0.25 mg/Kg/día, VO, en ayuno, (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos)
- Prednisona, 60 mg /m²SC/día (días 1 a 4), cada cuatro semanas (18 ciclos)
- Talidomida, 200 mg/día (continuo). Iniciar con 100 mg/día. Si el paciente no tolera 100 mg ó más, sale del programa.

2º Grupo protocolo con Bortezomib

- Bortezomib 1.3mg/m² con aplicación dos veces por semana en las semanas 1,2, 4 y 5
- Doxorrubicina 30mg/m² con aplicación en la semana 1 y 4
- dexametasona 40 mg/m² con aplicación dos veces por semana en las semanas 1,2,4 y 5

- Bortezomib 1.3mg/m² con aplicación dos veces por semana en las semanas 1,2, 4 y 5
- Ciclofosfamida 300mg/m² con aplicación en la semana 1 y 4
- dexametasona 40 mg/m² con aplicación dos veces por semana en las semanas 1,2,4 y 5

3er Grupo

Este es un grupo heterogéneo de pacientes en donde se incluyen todo aquel paciente que haya recibido un esquema de quimioterapia diferente al grupo 1 y 2.

Posteriormente se hará un análisis comparativo entre los tres grupos para evaluar respuesta a tratamiento y así evaluar SLE, SG y la incidencia de efectos adversos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años de recién diagnóstico de MM
- Pacientes que hayan recibido al menos un esquema de tratamiento de acuerdo a los protocolos vigentes en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre
- Ambos sexos
- Pacientes que hayan recibido algún esquema de quimioterapia a pesar de haber modificaciones en dosis y tiempo debido a toxicidad o tolerancia
- Pacientes con información disponible en expediente clínico

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamiento fuera del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre

Criterios de eliminación

- Pacientes que hayan abandonado tratamiento antes de haber recibido al menos un ciclo de tratamiento de los protocolos vigentes

Definición de Variables y unidades de medida

DATO	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALAR
EDAD	AÑOS	ESCALAR
SEXO	MASCULINO/FEMENINO	NOMINAL
LEUCOCITOS	MM3/L	NUMERICA
NEUTROFILOS	MM3/L	NUMERICA
LINFOCITOS	MM3/L	NUMERICA
HEMOGLOBINA	GR/DL	NUMERICA
HEMATOCRITO	%	NUMERICA
PLAQUETAS	MM3/L	NUMERICA
CREATININA	MG/DL	NUMERICA
DEPURACIÓN DE CREATININA	MIL/MIN	NUMERICA
CALCIO	MG/DL	NUMERICA
INMUNOGLOBULINAS	G/DL	NUMERICA
KARNOSKY	0-5	NUMERICA
DURIE SALMON	1-3	NUMERICA
ISS	1-3	NUMERICA
ALBUMINA	MG/DL	NUMERICA
GLOBULINA	MG/DL	NUMERICA
B2 MICROGLOBULINA	MG/L	NUMERICA
DHL	MG/DL	NUMERICA
SLE	MESES	ESCALAR
SG	MESES	ESCALAR
PCR	MG/DL	NUMERICA
NEUROPATIA	SI/NO	NOMINAL
TROMBOSIS	SI/NO	NOMINAL
HIPERTENSION	SI/NO	NOMINAL
DIABETES	SI/NO	NOMINAL
IRC	SI/NO	NOMINAL

MIELOMA MULTIPLE: una neoplasia clonal de células B caracterizada por la expansión aberrantes de células plasmáticas, esto ocurre dentro de la médula ósea y que cumple los siguientes criterios:

- Componte de proteína M en suero $\geq 30\text{g/L}$ y/o
- Células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o la presencia de plasmocitoma
- Requiriendo uno o más de los siguientes:
Elevación de calcio ($>11.5\text{ mg/dL}$)
Insuficiencia renal (creatinina $>2\text{mg/dL}$)
Anemia (hemoglobina $<10\text{ g/dL}$ o 2 g/dL $<$ normal)
Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteopenia)³

Pico monoclonal: Es la observación dentro de una curva de electroforesis de proteínas la elevación de un pico de base angosta, simétrico y de forma aislada.

RCe, Respuesta completa estricta: es definida como inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea más:

Relación de cadenas ligeras normal y ausencia de células clonales en medula ósea por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia

RC, Respuesta completa: inmunofijación negativa en suero y orina y la desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <5% de células plasmáticas en médula ósea

MBRP, muy buena respuesta parcial: Proteína-M sérica y en orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o 90% o más de reducción en suero de proteína M mas Proteína M urinaria <100mg en 24hrs

RP, respuesta parcial: >50% de reducción de proteína M sérica y reducción de Proteína M en orina de 24hrs de $\geq 90\%$ o <200mg en 24hs.

Si la Proteína M sérica o urinaria no se puede medir, una disminución de $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucradas y las no involucradas se requiere en lugar del criterio de proteína M.

Si la proteína M sérica o urinaria no se puede medir, y la determinación de cadenas ligeras libres tampoco es posible, una reducción de $\geq 50\%$ de las células plasmáticas se requiere en lugar de la Proteína M, siempre que el porcentaje basal de células plasmáticas en médula ósea se $\geq 30\%$.

Además de los criterios arriba mencionados, una reducción de $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitos de tejidos blandos en comparación con el basal también es requerido.

EE, enfermedad estable: No cumple criterios para RC, MBRP, RP o Progresión de la enfermedad.

PE, Progresión de la enfermedad : requiere uno o más de los siguientes:

Aumento de $\geq 25\%$ desde el inicio en:

- Componente M en suero y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 0.5\text{g/dl}$)
Componente M en orina y/o (el aumento absoluto debe ser $\geq 200\text{ mg/24h}$)
- Solo en pacientes con niveles de la proteína M en suero y orina no mensurables:
La diferencia entre niveles de cadenas ligeras libres (CLL) afectadas y no afectadas. El aumento absoluto debe ser $>10\text{mg/dl}$.
Porcentaje de células plasmáticas en medula ósea: El % absoluto debe ser $>10\%$

Recidiva clínica: La recidiva o recaída clínica requiere uno o más de:

Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órgano final (características CRAB). No se usa en el cálculo del tiempo hasta la progresión o sobrevida libre de progresión, pero se enumera aquí como algo que puede ser informado opcionalmente o para su uso en la práctica clínica.

- Desarrollo de nuevos plasmocitos de tejido blando o lesiones óseas
- Aumento definitivo en el tamaño de los plasmocitos o lesiones óseas existentes. Un aumento definitivo se define como un aumento del 50% (y al menos 1 cm), según se mida en serie mediante la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión mensurable.
- Hipercalcemia (11.5mg/dl o 2.65 mmol/l)

- Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl o 1.25 mmol/l)
- Incremento de la creatinina en suero en 2 m/dl o más (177 μ mol /l más)

Recidiva a partir de RC: Cualquiera de los siguientes, ya sea uno o más:

- Reaparición de la proteína M en suero o en orina mediante inmunofijación o electroforesis
- Desarrollo $\geq 5\%$ de células plasmáticas en la médula ósea

Aparición de cualquier otro signo de progresión (es decir, nuevo plasmocitoma, lesión osteolítica o hipercalcemia)

SLP (Supervivencia Libre de Progresión) Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte.

SG: (Sobrevida Global) Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con programa estadístico SP la regresión SS v. 18.0 Chicago, Illinois para Windows. La estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Se analizó sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años mediante la regresión lineal de Cox y curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Para el análisis de asociación se utilizó correlación de Pearson y Spearman, para la correlación de variables numéricas se utilizó prueba ANOVA. Considerando significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron 53 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de mieloma múltiple, comprendidos en el periodo entre octubre de 1997 a septiembre de 2012, con una media de edad de 74 años (65-92), 30 hombres (57%) y 23 mujeres (43%), con un estadio inicial por Durie Salmon I 16 pacientes (30%), II 19 pacientes (36%), III 18 pacientes (34%) y un ISS estadio I 16 pacientes (30%), II 22 pacientes (41%) y III 15 pacientes (28%), presentando insuficiencia renal al diagnóstico 15 pacientes (28%), presentando un estatus físico al inicio con EGO 0: 22 pacientes, ECO 1: 11 pacientes, ECOG 2: 7 pacientes, ECOG 3: 6 pacientes, ECOG 4: 7 pacientes, con una media de hematocrito al diagnóstico de 31% (15-48), una creatinina media de 1.7mg/dl (0.5-7mg/dl), una albumina de 3gr/dl (1.4-4.4gr/dl), b2 microglobulina al diagnóstico de 4 (0.2-81), dhl 267 (68-1173), la inmunoglobulina más frecuente asociada a mieloma múltiple fue IgA con 25 pacientes, seguido de IgG 14 pacientes y no secretor 14 pacientes, se registraron 21 pacientes diabéticos (40%), hipertensos 29 pacientes (55%).

Las características de base se muestran de la siguiente manera de acuerdo al esquema de quimioterapia recibida:

	QUIMIOTERAPIA	TALIDOMIDA	BOREZOMIB	Valor de P
HEMATOCRITO	32.7 (15-45)	31.4 (15-48)	30.3 (18-45)	0.85
PLAQUETAS	238 (70-324)	248 (67-480)	265 (138-480)	0.86
CALCIO	10.8 (9-15)	10.7 (7.8-16)	9.1 (7.9-11.8)	0.11
B2 MICROGLOBULINA	4.3 (0.2-12)	2.0 (0.2-14)	3.6 (0.3-9.8)	0.2
CREATININA	1.08 (0.6-2.5)	1.7 (0.5-7)	2(0.6-5.7)	0.38
ALBUMINA	2.6 (1.4-3.7)	3.0 (1.8-4.2)	3.1(2-4.4)	0.4
DHL	194 (94-554)	183(68-488)	291 (78-1173)	0.17
PCR	28 (2-162)	19.6 (1-74)	5.9 (1-21)	0.19
CELS. PLASMATICAS	28 (5-55)	38 (5-88)	4(0-80)	0.48

No existió diferencia significativa de acuerdo al estatus funcional por ECOG ($p=0.037$), estadio por Durie Salmon ($p=0.51$), la presencia de insuficiencia renal al diagnóstico ($p=0.79$), la presencia de fracturas al diagnóstico ($p=0.72$), hipertensión arterial sistémica ($p=0.61$), diabetes mellitus ($p=0.045$). Existió una diferencia significativa en el grupo de pacientes con IgA ($p=0.03$) y estadística en cuanto al estadio por ISS estadio II ($P=0.044$).

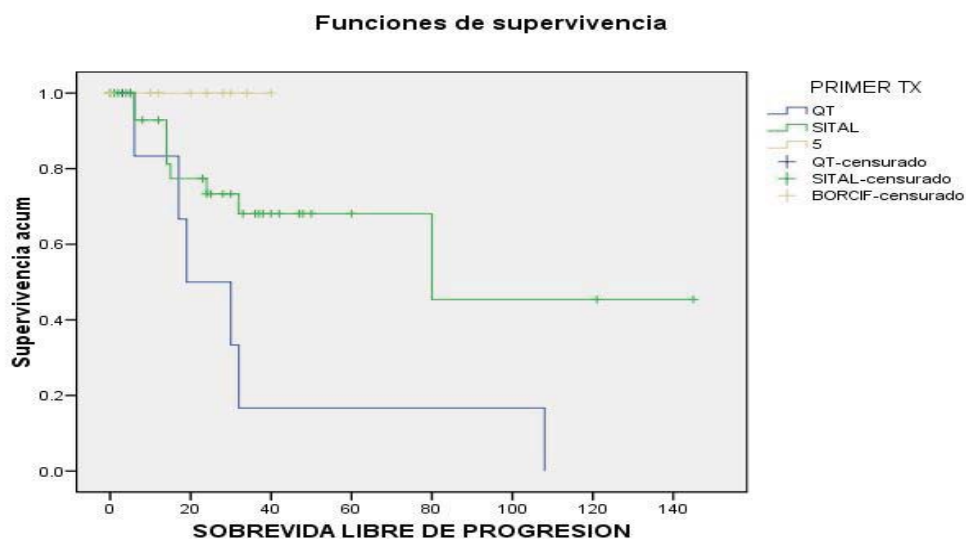
Recibiendo esquemas de inducción con bortezomib 11 pacientes, talidomida 35 y quimioterapia 7, presentando una respuesta inicial de la siguiente manera; remisión completa (RC) 32, Respuesta parcia (RP) 12, Falla (2) no evaluable (NE) 7. Por grupos la respuesta inicial fue de la siguiente manera:

	RC	RP	FALLA	No evaluable	
QUIMIOTERAPIA	2	4	1	0	P=0.031
TALIDOMIDA	21	9	1	4	
BORTEZOMIB	9	0	0	2	

La incidencia de recaída de acuerdo al esquema de tratamiento fue de la siguiente manera:

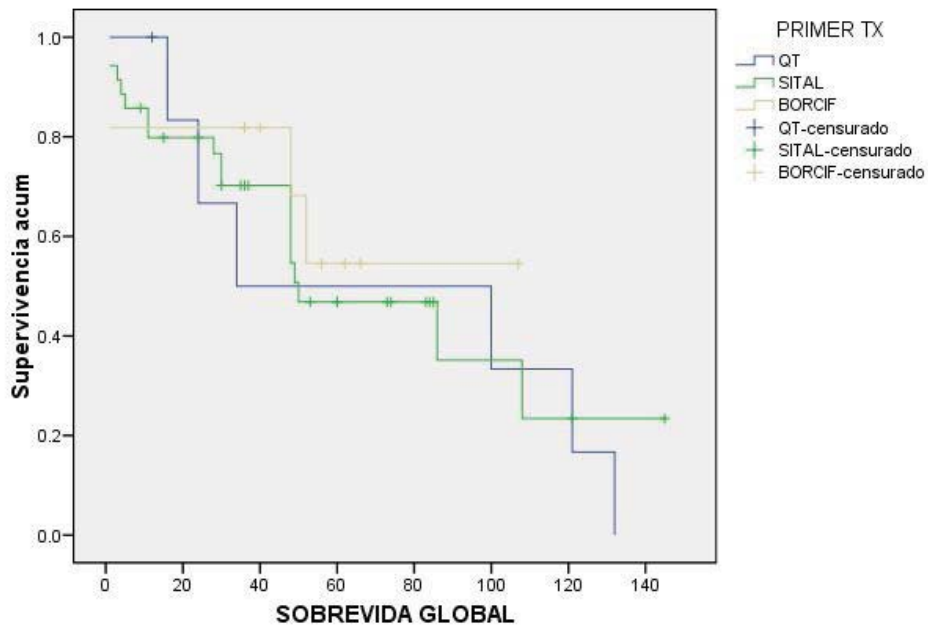
	SIN RECAIDA	RECAIDA	
QUIMIOTERAPIA	1	6	P=0.001
TALIDOMIDA	25	10	
BORTEZOMIB	11	0	

La sobrevida libre de progresión fue de 17 meses en el grupo de quimioterapia, 80 meses para en grupo con esquema con talidomida, y con una media no alcanzada en el grupo con Bortezomib ($p=0.03$).



La sobrevida global (SG) para los pacientes con esquema de quimioterapia la mediana fue de 34 meses, 50 meses para pacientes en el grupo de talidomida y no alcanzada para pacientes con bortezomib ($p=0.76$).

Funciones de supervivencia



Se presentaron 22 defunciones, y de acuerdo a las causas de defunción se muestra la siguiente tabla:

	ACTIVIDAD	INFECCION	NO EVALUABLE	P=0.047
QUIMIOTERAPIA	3	3	0	
TALIDOMIDA	2	10	0	
BORTEZOMIB	0	2	2	

En cuanto a efectos adversos la incidencia de neuropatía grado I-2 se observó en 21 pacientes (39%), grado III-IV 21 pacientes (39%) y 11 pacientes (12%) sin neuropatía. Se presentó infección herpética en 7 pacientes (13%) y evento trombóticos en 6 pacientes (11%).

La incidencia de neuropatía por esquema de tratamiento se presentó de la siguiente manera:

	SIN NEUROPATIA	GRADO I-II	GRADO III-IV	P=0.97
QUIMIOTERAPIA	1	3	3	
TALIDOMIDA	8	13	14	
BORTEZOMIB	2	5	4	

La incidencia de eventos trombóticos por esquema de tratamiento se presentó de la siguiente manera:

	TROMBOSIS	SIN TROMBOSIS	P=0.94
QUIMIOTERAPIA	1	6	
TALIDOMIDA	4	31	
BORTEZOMIB	1	10	

La incidencia de infección por herpes por esquema de tratamiento fue de la siguiente manera:

			P=0.35
QUIMIOTERAPIA	5	2	
TALIDOMIDA	32	3	
BORTEZOMIB	9	2	

Discusión

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en nuestro centro hospitalario. Representa el 13.4% de las neoplasias hematológicas, el 19% de las muertes relacionadas a malignidades hematológicas y el 2% de todas las muertes por cáncer.

El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años aun no tiene un estándar de tratamiento aunque por mucho tiempo el uso de melfalan y prednisona ha sido terapia frontal en el manejo de este grupo de pacientes, Alexanian R et al,na, sin embargo con la introducción de nuevos agentes inmunomoduladores e inhibidores de proteosoma han revolucionado el manejo de los pacientes con MM al incrementar la sobrevida libre de progresión (SLP) así como la sobrevida global (SG)¹, sin embargo esto ha incrementado el costo importantemente y se ha convertido en un problema de salud pública. El manejo de pacientes ancianos con MM es un reto en el tratamiento al verse incrementados los efectos adversos relacionados a toxicidad, incremento en la resistencia al tratamiento y la presencia de comorbilidades asociadas.

En las características basales de nuestros pacientes no se observo ningún factor que pudiera influir en el pronóstico de la respuesta inicial al tratamiento. En las clasificaciones actuales y la decisión terapéutica actual en el manejo de pacientes con mieloma múltiple toma en cuenta las alteraciones citogenéticas evidenciadas por FISH, sin embargo por las limitaciones en nuestro medio no fue posible el análisis de este factor en todos los pacientes y se decidió no tomarlo en cuenta, Fonseca R,, et al, también se debe tomar en cuenta el estadio de la enfermedad ya que estas solo pueden evidenciarse en el 30% de los casos, esto debido a que en estadios tempranos de la enfermedad el mieloma múltiple tiene una fase microambiente dependiente y una fase tardía microambiente dependiente, y teniendo en cuenta que en nuestro estudio 71% se diagnostico en estadio I o II por ISS, esto pudo haber influido para no contar con este dato.

En nuestro estudio en la respuesta a tratamiento no se observo una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo se observa una respuesta mayor con esquemas con talidomida de 85% con respecto a lo reportado en la literatura de un 73%, Palumbo A, et al., y una respuesta similar en el grupo con uso de bortezomib 81 vs 89%, San Miguel, et al. Sin embargo tenemos que tomar en cuenta nuestro limitado número de pacientes en cada grupo. La respuesta completa reportada va de un 2 a 16% en el esquema con talidomida,

La incidencia de trombosis en la literatura es de entre un 3-10%, coincidiendo con la incidencia en nuestros resultados de un 6%, con un mayor numero en al grupo de talidomida. Palumbo A,, et al. , la incidencia de neuropatía grado 3-4 es similar en los grupos con talidomida y bortezomib de acuerdo a lo reportado en estudios previos, Argyriou A,, et al, esta puede mejorar con múltiples drogas y en el caso de una grado 3-4 con la suspensión de bortezomib esta puede ser revertida y no así con la suspensión de talidomida. Por lo que se debe pensar en el ajuste temprano de dosis incluso a un 50%.

Aunque las respuestas iniciales con el uso de bortezomib en el estudio son alentadoras aun se requiere un mayor número de pacientes y mayor seguimiento para evaluar la seguridad y respuesta en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

- La presencia de comorbilidades o el estatus funcional al diagnóstico no influye en la respuesta al tratamiento
- Existe una mayor respuesta completa y global con esquemas con talidomida y bortezomib
- No existe diferencia en la incidencia de efectos adversos con el uso de talidomida o bortezomib
- El uso de talidomida y bortezomib mejoran la supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Bibliografía

1. Anuj Mahindra, Multiple myeloma: biology of the disease, Blood Reviews 24 Suppl. 1 (2010) S5–S11
2. Antonio Palumbo, Multiple Myeloma, N Engl J Med 2011;364:1046-60
3. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple mieloma. Cancer 1975; 36 (9): 842-854
4. Greipp P, San Miguel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23:3412-3420
5. Anderson KC NCCN Guidelines Version 2.2013 Multiple Myeloma 2011 Oct;9(10):1146-83
6. Robert A. Kyle, Multiple myeloma, Blood. 2008;111:2962-2972
7. Inaba H, Pui CH, Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia, Lancet Oncology 2010 Nov;11(11):1096-106
8. Tanya M. Wildes, New treatment approaches for older adults with multiple myeloma, journal of geriatric oncology 3(2012) 279–290
9. Adrian Alegre, Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma Clinical Medicine Insights, Oncology 2012;6 1–10
10. Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Williams Hematology, Eighth Edition, 2010, The McGraw-Hill Companies
11. Bilal Piperdi, Bortezomib: Understanding the Mechanism of Action, Mol Cancer Ther 2011;10:2029-2030
12. López Hernández, Alvarado Ibarra, Jiménez Alvarado, et al, Manual de Procedimientos Neoplásicos y Proliferativos, Decimo segunda edición, Abril 2011