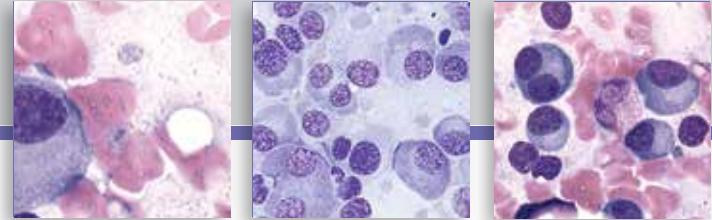


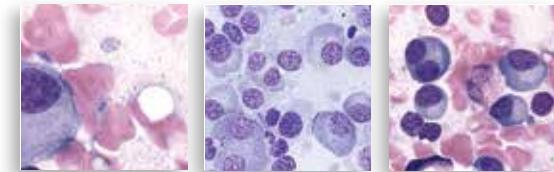
Manejo actual de las DISCRASIAS PLASMOCITARIAS



GENTILEZA

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

Manejo actual de las **DISCRASIAS PLASMOCITARIAS**



Coordinadora: Dra Eloísa Riva.

Autores:

Dra Eloísa Riva¹

Dra Fiorella Villano²

Dra Soledad Larraburu²

Prof. Dra Lilián Díaz.

1. Asistente de Hematología. Coordinadora de la Policlínica de Mieloma múltiple y otras discrasias plasmocitarias. Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

2. Posgrado de Hematología. Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay

Índice

1. Introducción	07
2. Gammapatía monoclonal de significado incierto	08
3. Mieloma múltiple asintomático	12
4. Mieloma múltiple sintomático	16
5. Plasmocitoma óseo solitario	40
6. Plasmocitoma extramedular	45
7. Amiloidosis primaria	48
8. Leucemia de células plasmáticas	58
9. Síndrome POEMS	60
10. Anexos	63
10.1. Anexo 1: Planes de tratamiento	63
10.2. Anexo 2: Criterios de cobertura de bortezomib por el FNR y planes aceptados	65
10.3. Anexo 3: Otros protocolos y consideraciones del tratamiento	68

Introducción

El mieloma múltiple representa la segunda neoplasia hematológica en frecuencia, estimándose para nuestro país 120 casos nuevos por año. En la última década ha habido grandes avances relativos a su diagnóstico y tratamiento. La aparición de nuevos agentes ha modificado sustancialmente la estrategia terapéutica y a su vez ha generado mayor complejidad en el manejo de efectos adversos y toxicidad.

El objetivo de esta revisión es resumir de manera práctica para el hematólogo los criterios diagnósticos del mieloma múltiple y otras discrasias plasmocitarias, estratificación de riesgo, opciones terapéuticas, criterios de seguimiento y pautas de conducta ante efectos secundarios vinculados a los nuevos agentes.

Se detallan además los planes de tratamiento más frecuentemente utilizados y los criterios actuales de cobertura de bortezomib por el Fondo Nacional de Recursos.

Esperamos que este aporte contribuya a facilitar el manejo de estas patologías y así mejorar la calidad de asistencia a los pacientes.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

Criterios diagnósticos:

- PICO M < 3 g/dl
- y
- INFILTRACION PLASMOCITARIA MO < 10 %
- y
- AUSENCIA DE DAÑO ORGANO BLANCO (CRAB)

CRAB :

- ✓ Calcio sérico elevado
(Ca \geq 11.5 mg/dL)
- ✓ Insuficiencia Renal
(creatinina \geq 2.0 mg/dL o ClCr \leq 40 mL/min)
- ✓ Anemia
(Hb < 10 g/dL o un valor de Hb 2 g/dL por debajo del límite de normalidad)
- ✓ Lesiones óseas (Bone)
(lesiones líticas, osteopenia severa, o fracturas patológicas).

Se distinguen 3 subtipos que presentan distintos patrones evolutivos de transformación maligna: GMSI no-IgM, GMSI IgM y GMSI a cadenas ligeras¹.

Criterios diagnósticos:

1. MGUS no-IgM:

los 3 criterios deben cumplirse

- ✓ Componente monoclonal <3g/dl
- ✓ Infiltración plasmocitaria en MO <10%
- ✓ Ausencia de daño de órgano blanco atribuible a la proliferación plasmocitaria (CRAB*).

2. MGUS IgM:

los 3 criterios deben cumplirse

- ✓ Componente monoclonal <3g/dl
- ✓ Infiltración plasmocitaria en MO <10%
- ✓ Ausencia de daño de órgano blanco como anemia, síntomas constitucionales, hiperivscosidad, adeno o visceromegalias atribuibles al desorden linfoproliferativo.

3. MGUS a cadenas livianas:

todos los criterios deben cumplirse

- ✓ Ratio cadenas ligeras libres en suero (FLCs) anormal
- ✓ Aumento de la cadena ligera comprometida (κ ó λ)
- ✓ Sin expresión de cadena pesada por inmunofijación
- ✓ Infiltración plasmocitaria en MO <10%
- ✓ Ausencia de daño de órgano blanco atribuible a la proliferación plasmocitaria (CRAB).

Prevalencia: Aumenta con la edad.¹



Factores de riesgo de progresión³:

- ✓ isotipo no IgG
- ✓ pico M mayor a 1,5 g/dl
- ✓ ratio cadenas ligeras libres (FLC) en suero alterado

Grupo de riesgo	Riesgo de progresión a 20 años
Bajo riesgo picoM < 1,5 g/dl, subtipo IgG, ratio FLC normal	5%
Riesgo intermedio bajo 1 factor de riesgo	21%
Riesgo intermedio alto 2 factores de riesgo	37%
Alto riesgo 3 factores de riesgo	58%

Tratamiento: No requiere

Seguimiento³:

MGUS bajo riesgo	MGUS intermedio o alto riesgo
Control en 6 meses, luego cada 2-3 años con: hemograma, creatinina, calcemia y PEF	Control en 6 meses, luego anual con: hemograma, creatinina, calcemia, PEF, mielograma (según el caso)
No requiere: mielograma - Rx óseas de control	si IgM: TAC, LDH, γ microglobulina, BMO. (al diagnóstico)

Bibliografía

1. Korde N y col. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. Blood 2011; 117: 5573-5581.
2. Fantl D y col. Mieloma múltiple. Guía diagnóstica terapéutica 2010, 1-44. Sociedad Argentina de hematología.
3. Kyle, RA y col. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24: 1121-1127

Mieloma múltiple asintomático o quiescente

Criterios diagnósticos:

- Componente monoclonal (CM) en suero ≥ 3 g/dl
y/o
- Infiltración plasmocitaria clonal en médula ósea (MO) $\geq 10\%$
- +
- Ausencia de daño de órgano blanco (CRAB)

Riesgo de progresión a mieloma múltiple (MM) sintomático²:



Factores de riesgo de progresión:³

- ✓ Infiltración MO $\geq 10\%$
- ✓ Pico M ≥ 3 g/dL
- ✓ Ratio FLC alterado < 0.125 o > 8

El riesgo acumulado de progresión a MM sintomático a 5 años para pacientes con 1, 2 o 3 factores de riesgo es de 25%, 51% y 76% respectivamente.

Otros factores de riesgo de progresión son⁴:

- ✓ Ratio células plasmáticas patológicas (CPP*)/ normales por inmunofenotipo (IF) $> 95\%$
- ✓ Hipogammaglobulinemia

Los pacientes con infiltración plasmocitaria en MO $> 60\%$ en general asocian lesión de órgano blanco y 80% progresará a MM sintomático en 2 años, con una media de progresión de 7 meses.⁵

El riesgo acumulado de progresión a los 10 años para pacientes con 1, 2, 3 factores de riesgo es de 50%, 65% y 84%, respectivamente.

*CPP: CD38+, CD56+, CD19- y/o CD45-

Tratamiento: Si bien aún no está pautado a nivel internacional, el Consenso de tratamiento de MM propuesto en 2013 por la Clínica Mayo (mSMART) recomienda iniciar tratamiento en MM asintomático en las siguientes circunstancias⁶:

- ✓ Infiltración plasmocitaria MO >60%
- ✓ Ratio FLCs cadena comprometida/no comprometida >100 (en suero).
- ✓ Evidencia de compromiso óseo o extramedular por Tomografía de emisión de positrones (PET) o por Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

Se recomiendan controles clínicos y paraclínicos con PEF en sangre y en orina (si proteinuria), hemograma, creatininemia, calcemia a los 2-3 meses del diagnóstico. Luego cada 4-6 meses el primer año y si permanece estable cada 6-12 meses. Ante progresión realizar radiografías óseas. ^{3,5}

Bibliografía

1. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). Mieloma Multiple.2011.
2. Fantl D, y col. Mieloma múltiple. Guía diagnóstica terapéutica 2010: 1-44. Sociedad Argentina de hematología.
3. Korde N y col. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. Blood. 2011; 117, 5573-5581.
4. Peres Perez-Persona et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood 2007; 110(7): 2586-2592.
5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24(6): 1121-1127.
6. J.R. Mikhael, MD; D Dingli, MD, PhD; V Roy, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. Mayo Clin Proc. April 2013;88(4):360-376.

Mieloma múltiple sintomático

La edad media al debut es 65 años, 15% son menores de 60 años^{1,3}.

La mayoría se desarrolla como evolución desde una MGUS².

Representa la segunda neoplasia hematológica en frecuencia. La incidencia es de 4 casos/100000 habitantes/año, estimándose para nuestro país 120 casos nuevos anualmente.

Criterios diagnósticos:

- Infiltración plasmocitaria clonal en médula ósea (MO) o plasmocitoma demostrado por biopsia
- +
 - Uno o más de los siguientes (CRAB)*:
 - Calcemia corregida (total) $\geq 11,5$ mg/dl
 - Creatinina ≥ 2 mg/dl o clearance de creatinina (CCr) estimado < 40 ml/min
 - Hb < 10 g/dl o > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal
 - Enfermedad ósea (lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas)
- +/-
 - Componente monoclonal (CM) en suero y/u orina **

*Atribuibles al desorden plasmático proliferativo.

**Mieloma no secretor: cuando el componente monoclonal no es detectable en suero/orina, se acepta como criterio la determinación de un ratio de cadenas ligeras libres (FLC) alterado. De ser el ratio FLC normal, la infiltración en MO debe ser $\geq 10\%$.

Screening	Diagnóstico	Pronóstico y masa tumoral	Compromiso de órgano (CRAB)	Situaciones particulares
Hemograma VES	Mielograma con inmunofenotipo. BMO.	Citogenético y FISH de MO.	Hemograma	Cadenas ligeras libres en suero (FLCs) ante MM oligosecretor, no secretor o a cadenas livianas ⁸ .
Azoemia Creatinina Ex de orina Calcio Albúmina	Inmunofijación en suero y orina (IFE)	Cuantificación del pico monoclonal en suero y orina	Creatinina Calcio total e iónico	Viscosimetría Biopsia de grasa sc o tejido si se sospecha amiloidosis
PEF en sangre y orina 24 hs		Albúmina		
Cuantificación de Ig		B2 microglobulina		
Rx de región ósea sintomática	Rx calota, parrilla costal, extremidad proximal de huesos largos, pelvis, columna DLS.	LDH	Rx óseas	RNM/TAC

Las guías actuales recomiendan la realización de biopsia de médula ósea en todos los casos al debut^{3,4}. La evaluación de compromiso óseo debe realizarse por Rx. Se recomienda realizar RNM o TAC ante

imágenes dudosas por Rx, compresión medular y valoración de plasmocitoma. Aún no está establecida la utilidad del PET en MM.

Estadificación^{5,6}

Estadificación de Durie Salmon

Estadio	Criterio	Masa tumoral (x 10 ¹² cells/m ²)
I	Todas las siguientes: -Hemoglobina > 10 g/dL -Calcio sérico ≤ 12 mg/dL (normal) -Radiografía ósea normal -Componente M monoclonal bajo: IgG < 5 g/dL; IgA < 3 g/dL; Proteinuria Bence-Jones < 4 g/24 hrs	< 0.6 (baja)
II	No clasificable en estadio I ni III.	0.6-1.2 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes: -Hemoglobina < 8.5 g/dL -Calcio sérico > 12 mg/dL -Múltiples lesiones líticas óseas en Rx. -Componente M monoclonal: IgG > 7 g/dL; IgA > 5 g/dL; Proteinuria Bence-Jones > 12 g/24 hrs	> 1.2 (alta)
Subclasificación según creatininemia: A: Creatinina < 2 mg/dL B: Creatinina ≥ 2mg/dL		

Score pronóstico internacional (ISS)

International Staging System		
Mieloma sintomático		
Estadio	Criterio	Sobrevida
I	β ₂ -Microglobulina < 3.5 mg/l Albúmina ≥ 3.5 g/dl	62
II	No clasificable en 1 ni 3.	45
III	β ₂ -Microglobulina ≥ 5.5 mg/l	29

El estudio citogenético convencional y de hibridación in situ fluorescente (FISH) en MO permiten estratificar el riesgo y planificar una terapia adaptada al mismo.

Estratificación de riesgo¹²

Alto riesgo (25% de los pacientes): una o más de las siguientes

- ✓ del 17p por FISH
- ✓ t (14;16) por FISH (su impacto pronóstico no ha sido uniforme en los distintos estudios)
- ✓ t (4,14) por FISH
- ✓ t(14;20) por FISH
- ✓ del 13q por citogenética
- ✓ Hipodiploidía por citogenética

Riesgo estándar (75% de los pacientes): en ausencia de alteraciones de alto riesgo

- ✓ Hiperdiploidía por citogenética
- ✓ t (11;14) por FISH
- ✓ t (6;14) por FISH

En la actualidad se considera que las amplificaciones de 1q también confieren pronóstico adverso.

Se está evaluando la utilidad de combinar las alteraciones genéticas con el ISS para definir un nuevo score pronóstico.

En la actualidad, los avances en el conocimiento de la biología tumoral han llevado a la identificación de nuevos factores pronósticos, en especial alteraciones citogenéticas y perfil genómico (GEP). Estos parámetros se han incluido en una nueva estratificación propuesta por la Clínica Mayo, con claras diferencias en sobrevida⁴⁰.

Estratificación de riesgo (mSMART)

Alto	intermedio	Estándar
FISH: Del 17p t(14;16) t(14;20)	FISH t(4;14)	FISH t(11;14) t(6;14)
GEP alto riesgo	13q- por citogenética convencional	otros
	Hipodiploidía	
	Labelling index>3%	

Incidencia y sobrevida según Estratificación de riesgo (mSMART)

	Alto	Intermedio	Estándar
Incidencia (%)	20	20	60
Sobrevida (años)	3	4-5	8-10

En nuestro país, por el momento, resulta indispensable la realización de FISH para detección de t(4,14), t(14,16) o del p53 y la citogenética convencional para detección de cariotipo hipodiploide ó del13q, por ser las alteraciones que permiten acceder a bortezomib con cobertura por el Fondo Nacional de Recursos (FNR).

• *La detección de una alteración de alto riesgo no es indicación de iniciar tratamiento per se si el paciente no tiene un MM sintomático.*

Los pacientes con MM de alto riesgo tienen un curso agresivo con una mediana de sobrevida de 2-3 años (aún con autotrasplante), en tanto la sobrevida en los de riesgo estándar es de 6-7 años.

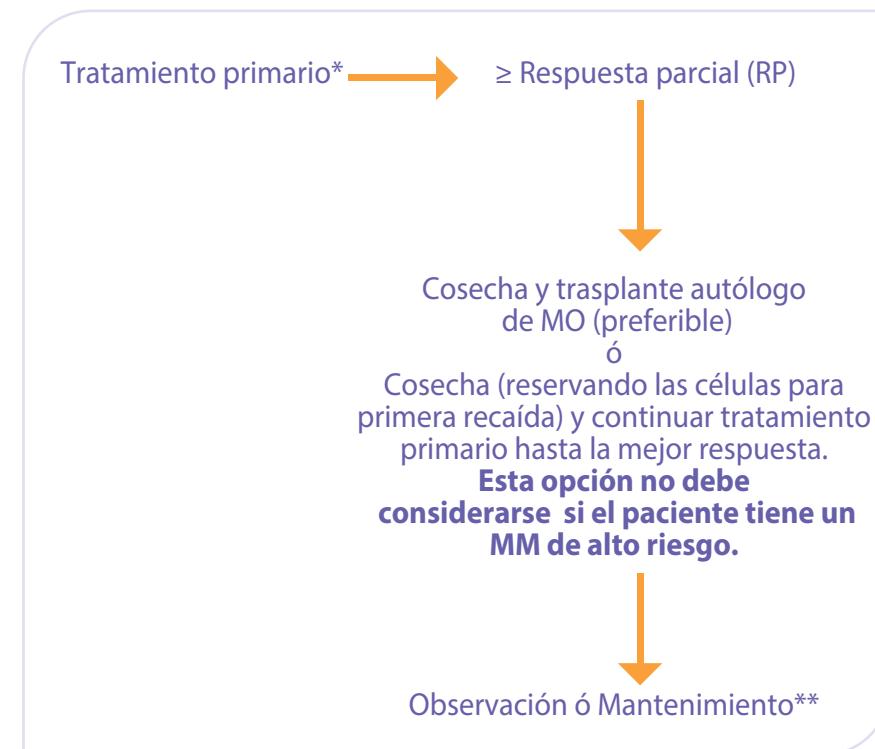
Criterios de inicio de tratamiento^{1,3}

- ✓ Uno o más signos CRAB
- ✓ Considerar también como indicadores de iniciar tratamiento la presencia de hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones bacterianas severas recurrentes (>2 en 1 año).

Estrategia Terapéutica^{9,10,14-17}

Concepto: en los MM de alto riesgo lograr la remisión completa (RC) mejora la sobrevida, por lo tanto el tratamiento inicial debe ser agresivo. En los de riesgo estándar la sobrevida global no se modifica sustancialmente por alcanzar la RC, por lo cual puede optarse por un tratamiento menos intensivo.

1.Candidato a trasplante:



*Se recomienda incluir en el plan de inducción por lo menos uno de los nuevos agentes (talidomida, bortezomib, lenalidomida), preferiblemente en combinaciones de 3 drogas, generalmente 4 ciclos antes del trasplante. Planes: ver Anexos 1 y 2.

**El mantenimiento en MM es controversial. Se recomienda en los que no logran muy buena respuesta parcial (VGPR) luego del trasplante. La duración óptima no está establecida. Los pacientes con alto riesgo genético al debut se beneficiarían de mantenimiento con bortezomib y los de riesgo estándar con lenalidomida (no contemplado con cobertura por el FNR en nuestro país). Puede utilizarse talidomida si bien existe alta tasa de discontinuación vinculada a los efectos adversos, en particular, neuropatía periférica.

Auto trasplante stem cells^{19,20}:

- ✓ ≤65-70 años, buen performance status, sin comorbilidad relevante.
- ✓ Por el momento es el tratamiento estándar en primera línea, si bien hay grupos que lo reservan para primera recaída.
- ✓ Condicionamiento: melfalán 200 mg/m² (ajuste de dosis si insuficiencia renal y/o paciente añoso)
- ✓ Bortezomib ha mostrado efecto sinérgico con melfalán en el condicionamiento pero aún no está pautada su inclusión.
- ✓ En pacientes que reciben lenalidomida como tratamiento primario debe realizarse la cosecha precozmente, recomendándose la estimulación con ciclofosfamida además de G-CSF.
- ✓ No hay evidencia para recomendar el auto trasplante en tándem pero se recomienda, de ser posible, cosechar células como para 2 trasplantes.
- ✓ Segundo trasplante: considerarlo ante recaída tardía (≥ 18 meses del primer trasplante).

Alo trasplante de stem cells:

- ✓ Su rol en primera línea solo en casos muy seleccionados, en contexto de ensayos clínicos.

2. No candidato a trasplante:

Tratamiento primario hasta plateau → observación

Duración del tratamiento:

planes con melfalán : 9-18 meses y suspender.
planes con lenalidomida: no definido si continuar hasta progresión ó suspender a un plazo determinado.

No se ha demostrado beneficio en el mantenimiento en estos pacientes

Valoración de respuesta al tratamiento¹⁸

Criterios de Respuesta del International Myeloma Working Group

CRs (respuesta completa estricta)	<ul style="list-style-type: none">• CR + ratio normal de FLCs + ausencia de células plasmáticas aberrantes en MO por citometría de flujo
CR (respuesta completa)	<ul style="list-style-type: none">• IFE negativa en sangre y orina y• Desaparición de plasmocitomas y• Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea
VGPR (muy buena respuesta parcial)	<ul style="list-style-type: none">• PEF negativo con IFE+ en suero u orina ó• Reducción ≥ 90% en CM y reducción CM orina 24/hs ≥ 90% o <100 mg/24hs
PR (respuesta parcial)	<ul style="list-style-type: none">• Reducción ≥50% de CM suero y reducción CM orina 24/hs ≥90% o <200 mg/24hs.• Si MM no secretor o MM a cadenas ligeras, reducción ≥50% FLC comprometida/no comprometida• Si plasmocitoma al debut, reducción >50% tamaño inicial.
SD (enfermedad estable)	<ul style="list-style-type: none">• No cumple ninguno de los criterios de CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva

Seguimiento:

mensual durante el tratamiento y trimestral una vez finalizado

- ✓ Hemograma
- ✓ Ionograma con Ca
- ✓ Función renal
- ✓ PEF/IFE/Cuantificación Ig
- ✓ FLC según el caso
- ✓ Valoración ósea si síntomas o anual.

Progresión

Uno o más de las siguientes (en ≥ 2 determinaciones consecutivas):

- Aumento de $\geq 25\%$ del basal en
 - Componente monoclonal suero (incremento $\geq 0,5$ g/dl)*
 - Componente monoclonal orina (incremento ≥ 200 mg/24h)
- $\geq 25\%$ de aumento en el ratio cadena comprometida/no comprometida por FLC (aumento absoluto > 10 mg/dl)
- $\geq 25\%$ de aumento en la infiltración plasmática MO (recuento absoluto $> 10\%$)
- Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas ó incremento en lesiones o plasmocitomas preexistentes
- Hipercalcemia (corregida) $> 11,5$ mg/dl no atribuible a otra causa.

*Si el componente monoclonal inicial es > 5 g/dl, un incremento > 1 g/dl define progresión

Recaída clínica

Uno o más de las siguientes (en ≥ 2 determinaciones consecutivas):

- Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas
- Hipercalcemia (corregida) $> 11,5$ mg/dl no atribuible a otra causa.
- Aumento de tamaño de lesiones óseas y/o plasmocitomas ($> 50\%$ y por lo menos > 1 cm)
- Descenso de Hb de ≥ 2 g/dl
- Incremento en creatinina a > 2 mg/dl

Recaída desde RC

Uno o más de las siguientes (en ≥ 2 determinaciones consecutivas):

- Reaparición de componente monoclonal en suero u orina por IFE o PEF
- $\geq 5\%$ células plasmáticas en MO
- Otros signos de enfermedad progresiva

Recaída

- ✓ La mayoría de los pacientes recaerá ²¹⁻²³.
- ✓ Es la recaída clínica la que determina indicar nuevo tratamiento y no la recaída biológica.
- ✓ La estrategia a seguir depende del protocolo utilizado inicialmente, la duración de la respuesta, edad, comorbilidad, función medular y preferencia del paciente.

- ✓ Los planes basados en talidomida, bortezomib y/o lenalidomida están aceptados y su eficacia no depende del número de líneas previas ni el protocolo utilizado al inicio (ver Anexo 1).
- ✓ Puede indicarse un segundo trasplante autólogo si el tiempo a la progresión desde el primero fue ≥ 18 meses¹.
- ✓ La duración del tratamiento no está definida. Si el plan incluye bortezomib o alquilantes, es razonable suspender el tratamiento una vez se llega a un plateau en la respuesta para minimizar efectos secundarios²⁵⁻²⁸

Tratamiento de soporte ^{3,26}

Estimulantes de la eritropoyesis:

- ✓ Anemia sintomática persistente
- ✓ Anemia <10 g/dl atribuida a insuficiencia renal
- ✓ Dosis: eritropoyetina 30000 UI/ semana sc o darbepoietina 6,25 ug/kg cada 3 sem. Si no hay mejoría en 6-8 semanas, suspender tratamiento.
- ✓ El objetivo es lograr cifras de Hb= 11-12 g/dl.

Bifosfonatos:

- ✓ A todos los pacientes con MMS, tengan o no lesiones óseas.
- ✓ Ácido zoledrónico (4 mg en 15 min iv) o pamidronato (90 mg en 4 hs iv) mensualmente.

- ✓ Duración del tratamiento no definida, de ser posible 1-2 años. Es aceptable suspenderlo en pacientes en VGPR o CR sin enfermedad ósea activa, reinstalándolos en la recaída.
- ✓ Suspenderlos ante sospecha de osteonecrosis de mandíbula.
- ✓ Valoración odontológica y resolución de patología previo al inicio del tratamiento y luego seriada.
- ✓ Suplementar con Vitamina D y calcio a los pacientes que reciben zoledronato.

Ajuste de dosis de bifosfonatos en insuficiencia renal³

Clearance de creatinina	Pamidronato	Zoledronato
30-60 ml/min	90 mg en 4 hs o más	4 mg en 15 min
<30 ml/min	30 mg en 4 hs*	No recomendado

*No recomendada su administración en insuficiencia renal severa. Considerar riesgo-beneficio.

Profilaxis de infecciones:

- ✓ Aciclovir 400 mg cada 12 horas o valaciclovir 500 mg/día v.o en pacientes tratados con bortezomib o con antecedente de infecciones herpéticas.
- ✓ No hay datos suficientes para recomendar otros antibióticos profilácticos de rutina. Algunas guías sugieren profilaxis de Pneumocystis jiroveci, herpes y hongos ante uso de corticoides a dosis altas.
- ✓ Se recomienda vacuna antigripal, anti neumococo y anti haemophylus influenza B, si bien su eficacia es discutible.
- ✓ Inmunoglobulina profiláctica en pacientes con hipogammaglobulinemia severa e infecciones bacterianas severas /recurrentes.

Dolor

- ✓ La mayoría de los pacientes tienen dolor y éste compromete la calidad de vida.
- ✓ Se sugiere valoración seriada mediante escala visual (0-10).
- ✓ Ante scores repetidos >5/10 se recomienda interconsulta con policlínica de terapia del dolor.
- ✓ Evitar consumo de antiinflamatorios no esteroideos de forma crónica.

Dolor leve-moderado:	Dolor moderado-severo:	Casos particulares:
Paracetamol Tramadol Codeína	Oxicodona Parches de fentanilo Morfina	Radioterapia local Vertebroplastia o cifoplastia.

Manejo de complicaciones vinculadas al tratamiento

1-Neuropatía periférica.

1-20% pacientes con MM no tratado.
37-83% en pacientes tratados²⁹.

Multifactorial:

- ✓ depósito perineural de Ig
- ✓ amiloidosis
- ✓ crioglobulinemia
- ✓ mecanismo autoinmune o compresivo.
- ✓ tóxica farmacológica

Predisponentes:

- ✓ edad avanzada
- ✓ comorbilidad (diabetes mellitus, alcoholismo, etc)

Características principales:

- ✓ Sensitiva o sensitivo-motora, simétrica y distal.
- ✓ Electromiograma muestra daño axonal, con o sin desmielinización.
- ✓ Causa importante de deterioro en la calidad de vida.

Grados de Neuropatía

NP	0	1	2	3	4
Motora	Normal	Asintomático, déficit al examen	Sintomático Interfiere con función pero no con ADL	Interfiere con ADL. Requiere apoyo para caminar	Incapacitante
Sensitiva	Normal	Asintomático ROT abolidos o parestesias que no interfieren con la función	Interfiere con función pero no con ADL.	Interfiere con ADL	Incapacitante

ADL: actividades de la vida diaria.

Talidomida:

- ✓ NP sensitiva o sensitivo-motora
- ✓ Disautonomía a nivel gastrointestinal (constipación, vómitos, diarrea) y cardiovascular (hipotensión y bradicardia).
- ✓ Incidencia 37 – 83%, habitualmente leve-moderada (6% NP G3-4).
- ✓ 15% de los pacientes tratados con talidomida requieren suspensión del tratamiento por NP
- ✓ Suele ser irreversible.
- ✓ Es acumulativa y dosis dependiente.
- ✓ Principal factor de riesgo: tiempo de exposición a la droga (40% a 6 meses y 75% a 1 año).

Ajuste sugerido en relación a NP por talidomida:

Severidad NP	Ajuste
Grado 1 sin dolor	Sin cambio
Grado 1 con dolor o grado 2	Reducir 50% ó suspender hasta desaparición y reinstalar a 50% de dosis.
Grado 2 con dolor o grado 3	Suspensión hasta desaparición o grado 1 y reinstalar a 50% de dosis.
Grado 4	Suspensión definitiva

Lenalidomida:

- ✓ Baja tasa de NP (10% global) con menos de 4% de NP G3-4.

Bortezomib:

- ✓ NP sensitiva, predominante en MMII, muchas veces dolorosa.
- ✓ Puede asociar neuropatía autonómica, con diarrea e hipotensión.
- ✓ Incidencia 31-64% (3-22% G3-4).
- ✓ Suele desarrollarse en los primeros 5 ciclos de tratamiento.
- ✓ Reversibilidad total o parcial en 71% de los casos, con ajuste de dosis.
- ✓ La administración semanal y la vía sc reducen la incidencia de esta complicación³⁰.

Ajuste sugerido en relación a NP por bortezomib

Severidad NP	Ajuste
Grado 1 sin dolor	Sin cambio (1,3mg/m ²).
Grado 1 con dolor o grado 2	Disminuir bortezomib a 1.0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o grado 3	Suspender bortezomib hasta resolución y reinstalar a 0.7 mg/m ² semanal
Grado 4	Suspensión definitiva

Prevención del desarrollo de NP:

- ✓ Historia clínica y examen físico detallados al debut, con pesquisa de NP basal.
- ✓ Evaluación clínica seriada con énfasis en este aspecto.
- ✓ Duración total de tratamiento con talidomida a dosis plenas no superior a 6 meses.
- ✓ Ajuste precoz de dosis siguiendo pautas actualizadas³¹.

Tratamiento de la NP:

Es el mismo que para otras etiologías, siendo pregabalina y gabapentina las opciones de primera línea. También pueden utilizarse antidepresivos y analgésicos.

Opciones terapéuticas:

- Capsaicina tópica
- Gabapentina 300-1200 mg cada 8 hs
- Pregabalina 75 – 300 mg cada 12 hs.
- Amitriptilina 10 – 100 mg/día
- Carbamazepina 100 -600 mg cada 12 hs

2. Enfermedad tromboembólica venosa (ETE) ³²⁻³⁵

Incidencia 3-10% en MMS. El riesgo es mayor en los primeros meses del diagnóstico y al inicio del tratamiento.

Talidomida

Como agente único provoca baja tasa de ETE (2-4% en debut y recaída).

Su asociación con dexametasona, sin tromboprolifaxis, aumenta el riesgo a 14-26% al debut y 2-8% en recaída.

Asociada a melfalán y prednisona en debut genera 12-20% de ETE.

Suele desarrollarse en los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento.

Lenalidomida

- ✓ Bajo riesgo si se utiliza como agente único (< 5%)
- ✓ Asociada a dexametasona a dosis altas aumenta a 23%.
- ✓ Asociada a dosis bajas de dexametasona (160 mg/mes) reduce este riesgo a 8%, sin comprometer la eficacia.

Factores de riesgo y prevención de ETE

Individuales/Asociados al MM	Conducta
<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico reciente• Hiperviscosidad• AP o AF de ETE• Obesidad (IMC≥30)• Comorbilidad: DM, cardíaca o renal, enf. inflamatoria crónica.• Inmovilidad• Trombofilia, hemoglobinopatías o enf mieloproliferativa• Cirugía en últimos 6 meses• Epo, tamoxifeno, terapia de sustitución hormonal.	0-1FR: AAS 75-325 mg/d 2 o más FR: HBPM (enoxaparina 40 mg/d o equivalente) o warfarina (INR 2-3)
Asociados al tratamiento del MM	Conducta
<ul style="list-style-type: none">• Doxorrubicina• Altas dosis de corticoides• QT combinada	HBPM (enoxaparina 40 mg/d o equivalente) o warfarina (INR 2-3)

- ✓ Dosis bajas de dexametasona o talidomida o lenalidomida sin otros FR: AAS profiláctica
- ✓ Duración mínima de tromboprolifaxis 4-6 meses. Si persisten FR, continuarla.
- ✓ ETE desarrollada durante tratamiento con talidomida o lenalidomida: suspender transitoriamente el fármaco hasta lograr anticoagulación óptima y luego retomar

Bortezomib

✓ No aumenta el riesgo de ETEV, tanto en uso aislado como asociado a lenalidomida y/o eritropoyetina.

3. Toxicidad hematológica:

Criterios de toxicidad hematológica (National Cancer Institute)				
	Grado 1 (leve)	Grado 2 (moderada)	Grado 3 (severa)	Grado 4 (riesgo vital)
Neutropenia	>1500	1000-1500	500-1000	<500
Plaquetopenia	>75000	50000-75000	25000-50000	<25000

Talidomida: baja tasa de citopenias. Evitar su uso si neutrófilos <750/mm³. Reconsiderar su uso si durante el tratamiento se reitera neutropenia.

Lenalidomida: suele provocar neutropenia (G3-4: 25-40%) y/o plaquetopenia (G3-4: 15%).

Neutropenia	Conducta
<1000/mm ³	Suspender. Considerar uso de G-CSF. Control semanal con hemograma.
Recupera >1000/mm ³ sin otra toxicidad	Retomar a 25 mg/día o dosis inicial si era inferior a 25 mg.
Recupera >1000/mm ³ con otras toxicidades	Retomar a 15 mg/día o dosis inicial si era inferior
Siguientes descensos <1000/mm ³	Suspender lenalidomida y cuando recupere cifras >1000/mm ³ retomar a dosis 5 mg inferior a la anterior.

Plaquetopenia <30000/mm³: suspender hasta recuperación de cifras >30000/mm³, reiniciando a 15 mg/día. Ante nuevos descensos, suspender lenalidomida y reiniciarla, cuando las cifras se recuperan, a dosis reducidas (5 mg menos que la dosis con la que se produjo la citopenia). No usar dosis inferiores a 5 mg/día.

Bortezomib: principalmente provoca plaquetopenia (26-35% G3-4). Suspender si neutropenia <500 o plaquetopenia <25000 y una vez recuperadas las cifras reinstalar a dosis 25% menor.

Elección de la terapia con nuevos agentes ajustada al riesgo individual:

✓ **Paciente portador de neuropatía:** preferir lenalidomida
✓ **Paciente con riesgo de ETEV:** preferir bortezomib ó uso de talidomida o lenalidomida asociando tromboprofilaxis.

4. Osteonecrosis de mandíbula:

Complicación infrecuente pero grave asociada al uso prolongado de bifosfonatos.

Definición: área de hueso maxilar expuesto que no cura tras 8 semanas, en ausencia de malignidad local y radioterapia previa.³⁸

Incidencia desconocida.

El uso de corticoides, radioterapia y quimioterapia asociados a bifosfonatos aumenta el riesgo.

Etiopatogenia: necrosis avascular por acción antiangiogénica y apoptótica así como su efecto sobre la remodelación ósea. Generalmente se asocia a traumatismo local o procedimiento dental previo pero puede ser espontánea.

Predisponentes:

- ✓ uso de bifosfonatos por más de 2 años
- ✓ presencia de focos sépticos a nivel dentario.

Prevención:

- ✓ Higiene dental adecuada
- ✓ Evaluación y tratamiento odontológico a todo paciente con MM antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos (mínimo 1 mes antes).
- ✓ Evitar procedimientos dentales durante el tratamiento con bifosfonatos
- ✓ Evitar tratamientos prolongados con bifosfonatos (>2 años).

Tratamiento: no hay ningún consenso basado en evidencia que respalde una conducta uniforme³⁹.

- ✓ Preferiblemente conservador, no quirúrgico.
- ✓ Enjuagues bucales con clorhexidina al 0,12%, eventualmente antibioticoterapia sistémica y secuestrectomía mínima.

El uso de ozono, oxígeno hiperbárico y LASER han mostrado resultados no concluyentes.

Se reporta 12% de recidivas, sobre todo vinculadas a procedimientos dentarios y/o reinstalación de bifosfonatos.

Riesgo incrementado de sobreinfección micótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 87:79–88, 2012
2. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418–5422.
3. Bird J, Owen R, D'Sa S, et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *BJH*, 154, 32-75.
4. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757.
5. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cor-relation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36:842–854.
6. Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412–3420.
7. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545–1556.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group Guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215–224.
9. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood* 2011;118:3205–3211
10. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:21–33.
11. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3–9.
12. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:1095–1110.
13. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 2009;23:2210–2221.
14. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516–2520.
15. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J. Bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus bortezomib/prednisone (VP): A randomised trial in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years. *Lancet Oncol* 2010;11:934–941.
16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906–917.
17. Rajkumar SV. Treatment of myeloma: Cure vs control. *Mayo Clinic Proc* 2008;83:1142–1145.
18. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467–1473.
19. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92:3131–3136.
20. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: Final analysis of a prospective randomized study of the "Intergroupe Francophone du Myelome" (IFM 94). *Blood* 2002;100:5a.
21. Kumar S, Blade J, Crowley J, et al. Outcome of patients with myeloma relapsing after IMiD and bortezomib therapy: A multicenter study from the International Myeloma Foundation Working Group. *Haematologica* 2010;95 (Suppl 2):151 (abstr 0376).
22. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–2132.
23. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 108, 3289–3294.
24. Fonseca, R., Bergsagel, P.L., Drach, J. et al. (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23, 2210–2221.
25. Garcia-Sanz, R., Gonzalez-Porras, J.R., Hernandez, J.M. et al. (2004) The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 18, 856–863.
26. K.C. Anderson et al. NCCN 2011 guidelines Multiple Myeloma.
27. Glasmacher et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed-refractory MM. *BJH*2006;32(5):584-93.
28. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma: results of a phase 3 study (MM-010). *ASH Ann Meet Abstr* 2006; 106(11): 6.
29. Mileskin L et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *JCO* 2006; 24: 4507–4514.
30. Gay, F., Brinchen, S., Genuardi, M., Rossi, D. et al. (2009) The weekly infusion of bortezomib reduces peripheral neuropathy. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 114, Abstract 3887.
31. Richardson P et al. Complications of MM Therapy, reduction and management of peripheral neuropathy. *Journat NCCN*, vol 8 suppl1, 2010.
32. G. Sirkalovic et al. "Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease," *Cancer*, vol. 101, no. 3, pp.558–566, 2004.
33. Palumbo A, Cavo M, Brinchen S, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: A phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986–993.
34. Larocca A, Cavallo F, Brinchen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for newly-diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide. *Blood* 2011 blood-2011-03-344333; published ahead of print August 11, 2011, doi:10.1182/blood-2011-03-344333.
35. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leuk: Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund*, UK 2008;22:414–423.
36. Rajkumar SV et al. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J ClinOncol* 2007; 25: 447s
37. Palumbo A et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423.
38. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br JHaematol* 134:620-623, 2006
39. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904–5909.
40. J. R. Mikhael, MD; D Dingli, MD, PhD; V Roy, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* April 2013;88(4):360-376.

Plasmocitoma

Definición:

- ✓ **Plasmocitoma**
tumor de células plasmáticas de origen clonal.
- ✓ **Plasmocitoma óseo**
se origina a nivel del hueso.
- ✓ **Plasmocitoma extramedular**
se origina en tejidos blandos.

Plasmocitoma óseo solitario

Constituye alrededor del 3% de las neoplasias de células plasmáticas, predomina en el sexo masculino, con una edad media al diagnóstico de 60 años.²

Clínica

Suele manifestarse por dolor óseo y/o fractura sobre hueso patológico, o también como masa palpable por extensión a partes blandas o compresión medular por compromiso vertebral.

Se localiza más frecuentemente en columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis, fémur, siendo más raro en clavícula y esternón.

Criterios diagnósticos de plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular y plasmocitoma solitario múltiple. (International Myeloma Working Group).

Entidad	Criterios diagnósticos
Plasmocitoma solitario óseo (POS)	<ul style="list-style-type: none">• Destrucción ósea en una única localización por células plasmáticas• No pico M en suero y/o orina*• Plasmocitos en MO <5%• Ausencia de lesiones osteolíticas en otra localización• No daño de órgano blanco
Plasmocitoma extramedular	<ul style="list-style-type: none">• Tumor de células plasmáticas extramedular único• No pico M en suero y/o orina*• MO sin infiltración plasmocitaria• No lesiones óseas• No daño de órgano blanco
Plasmocitoma solitario múltiple ¹	<ul style="list-style-type: none">• Más de un área de destrucción ósea o extramedular debido a tumor de células plasmáticas• No pico M en suero y/o orina*

(*) En 24 a 72% de los casos se puede detectar un componente monoclonal en suero u orina, generalmente inferior a 1 g/dl en sangre y menor a 0,7 g/día en orina.

1. Entidad no contemplada en la clasificación OMS 2008

Diagnóstico

La evaluación de un posible plasmocitoma óseo solitario debe ser exhaustiva para descartar elementos de compromiso sistémico, ya que esto implicaría un enfoque terapéutico diferente.

El diagnóstico se realiza mediante estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico de la muestra obtenida por biopsia quirúrgica.¹

La aspiración con aguja fina no se recomienda como estudio diagnóstico.¹

El resto de la valoración incluye:

- ✓ Hemograma completo con lámina periférica.
- ✓ Calcemia, función renal, examen de orina.
- ✓ Mielograma con inmunofenotipo. Biopsia de médula ósea.
- ✓ Proteinograma electroforético, inmunofijación electroforética y cuantificación de inmunoglobulinas en suero.
- ✓ Proteinuria 24 h, proteinograma e inmunofijación en orina de 24h.
- ✓ LDH, albúmina y γ_2 microglobulina.
- ✓ Cadenas ligeras libres en suero: son de utilidad fundamentalmente en el seguimiento.
- ✓ Rx simple de huesos planos y extremidad proximal de huesos largos (columna cervical, torácica y lumbosacra de frente y perfil, calota, parrilla costal, pelvis y huesos largos proximales)
- ✓ El sitio comprometido se valorará con resonancia nuclear magnética (RNM) y/o tomografía computarizada (CT).

✓ Se recomienda RNM de columna vertebral dorso-lumbar y pelvis en todos para despistar lesiones ocultas.^{1,6}

✓ Utilidad del PET-scan no establecida aún, recomendada por algunos autores en casos de RNM dudosa.⁶

Tratamiento

Radioterapia con intención curativa

- ✓ Dosis: 40 Gy en 20 fracciones con margen de 2 cm¹
- ✓ Dosis: 45 Gy sobre campo afectado⁴
- ✓ Si tamaño > 5cm: 50 Gy en 25 fracciones^{1,4}

Resección quirúrgica: no está indicada, salvo en compresión medular que requiera laminectomía decompresiva.^{1,2,4}

No se ha demostrado beneficio con quimioterapia adyuvante, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, tratamiento de mantenimiento ni uso de bifosfonatos.^{1,2,4}

Evolución

Según estudios, alrededor del 50% de los pacientes evolucionará a mieloma múltiple sintomático a pesar de tratamiento en una media de 2-3 años¹.

15 -45% permanecerán libres de enfermedad a 10 años luego del tratamiento³.

El tamaño del plasmocitoma es el principal factor determinante de la respuesta a la radioterapia, con 100% de eficacia en POS de menos de 5 cm y 38% en los mayores de 5 cm.⁷

Estratificación de riesgo de progresión a mieloma sintomático¹

Variables	Riesgo	Progresión a 5 años
Ratio FLC normal Pico M <5g/l	bajo	13%
Una variable anormal	intermedio	26%
Ratio FLC anormal Pico M > 5 g/l	alto	62%

Seguimiento

Las lesiones provocadas por un plasmocitoma pueden persistir en la valoración imagenológica por lo cual la respuesta al tratamiento debe realizarse en función de la mejoría de los síntomas, la reducción o desaparición del componente monoclonal (si estaba presente al debut) y la ausencia de nuevas lesiones óseas.

Se recomienda seguimiento mensual con estudios inmunoproteicos hasta desaparición del componente monoclonal y luego cada 3 a 6 meses, según el caso clínico.

La valoración ósea se realizará anualmente o antes de surgir algún elemento clínico que sugiera recidiva.⁸

Plasmocitoma extramedular

Se trata de una entidad menos frecuente que el plasmocitoma óseo solitario, predominando en el sexo masculino, con edad media al diagnóstico de 55 años.²

Localización: 85% en cabeza y cuello, luego en tracto gastrointestinal y menos frecuentemente en pulmón, tiroides, testículos, mama y ovario.^{1,3}

Diagnóstico

La inmunohistoquímica debe ser completa y categórica en mostrar la infiltración predominante por células plasmáticas clonales.¹

Diferenciar de: plasmocitoma reactivo, granuloma de células plasmáticas y linfomas^{1,3}

Menos del 25% de los pacientes tienen pico monoclonal en sangre u orina, habitualmente de escasa cuantía¹.

El diagnóstico se realiza mediante estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico de la muestra obtenida por biopsia quirúrgica.¹

La aspiración con aguja fina no se recomienda como estudio diagnóstico.¹

El resto de la valoración incluye:

- ✓ Hemograma completo con lámina periférica.
- ✓ Calcemia, función renal, examen de orina
- ✓ Mielograma con inmunofenotipo. Biopsia de médula ósea.
- ✓ Proteinograma electroforético, inmunofijación electroforética y cuantificación de inmunoglobulinas en suero.
- ✓ Proteinuria 24 h, proteinograma e inmunofijación en orina de 24h.
- ✓ LDH, albúmina y κ_2 microglobulina
- ✓ Cadenas ligeras libres en suero: son de utilidad fundamentalmente en el seguimiento.
- ✓ Rx simple de huesos planos y extremidad proximal de huesos largos (columna cervical, torácica y lumbosacra de frente y perfil, calota, parrilla costal, pelvis y huesos largos proximales)
- ✓ Sitio comprometido valorar con resonancia nuclear magnética (RNM) y/o tomografía computarizada (CT).

A diferencia de POS, no está establecido el beneficio de RNM de columna vertebral para despistar lesiones ocultas.³

Tratamiento

Radioterapia con intención curativa

- ✓ Dosis: 40 Gy en 20 fracciones con margen de 2 cm¹
- ✓ Dosis: 45 Gy sobre campo afectado⁴
- ✓ Si tamaño > 5cm: 50 Gy en 25 fracciones^{1,4}

Resección quirúrgica no indicada, puede considerarse en los de localización gastrointestinal.

Si el plasmocitoma es único no hay beneficio en asociar quimioterapia adyuvante, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ni tratamiento de mantenimiento.^{1,2,4}

Evolución

Se logra control local en un 80-100% de los casos³.

50-60% de los pacientes permanecen libres de enfermedad por más de 10 años³.

La progresión a mieloma múltiple es menos frecuente que en el POS.

Menos del 10% de los pacientes tienen recaída local, con sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 10 años entre el 50-80%.³

Dada la baja frecuencia de esta patología, las series internacionales publicadas poseen escaso número de pacientes, siendo difícil establecer recomendaciones con buen nivel de evidencia tanto en aspectos terapéuticos como pronósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes M y col. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update.
2. McKenna R.W., Kyle R.A. y col. Plasma cell neoplasms. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer. 2008; (4):200-13.
3. Weber Donna. Solitary bone and extramedullary. American Society of Hematology. 2005; 373-76.
4. National Comprehensive Cancer Network 2012 Guidelines.
5. Dingli D, Kyle R, Rajkumar et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood. 2006; (108): 1979-83.
6. Dimopoulos M, Terpos E. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia. 2009; (23): 1545-56.
7. Tsang RW, Gospodarowicz MK y col. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 50 2001; (1): 113-20.
8. Barosi G., Boccardo M. et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group of Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica. 2004; (89): 717-41.

Amiloidosis primaria (AL)

Definición:

Desorden de células plasmáticas monoclonales caracterizado por la acumulación de fragmentos de cadenas livianas monoclonales que sufren transformación conformacional y depósito como fibrillas de amiloide en diferentes tejidos¹.

El mecanismo de daño de tejidos, no sólo es por reemplazo del parénquima tisular por el depósito de amiloide, sino también por toxicidad directa de las cadenas ligeras amiloidogénicas. Las cadenas ligeras son en un 75% y en 25%.

La enfermedad tiene distintos fenotipos según cual sea la cadena ligera afectada, así bien, λ 1 y λ 3 tienen mayor afinidad por tejidos blandos, λ 6 por el riñón y λ 1 por el corazón.

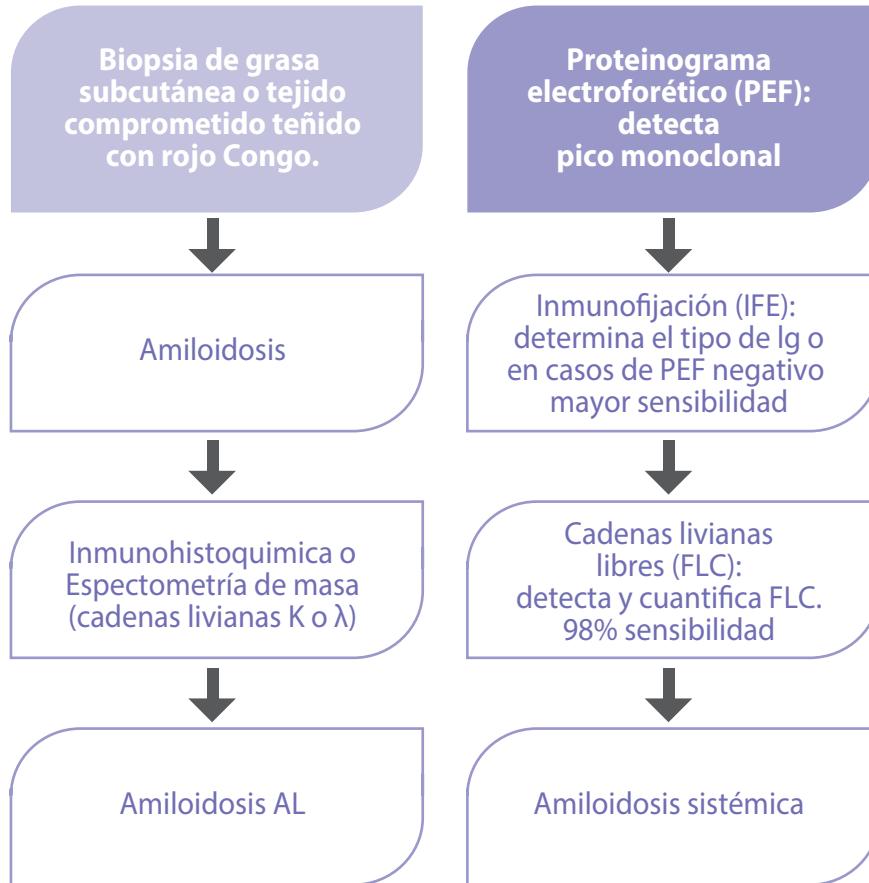
Los órganos afectados con mayor frecuencia son: corazón, riñón, sistema nervioso periférico, hígado e intestino. Astenia y adelgazamiento son síntomas frecuentes al inicio pero inespecíficos.³

Otros signos clásicos de amiloidosis primaria AL, aunque poco frecuentes son: pseudohipertrofia muscular, engrosamiento submandibular y púrpura facial.

Criterios de compromiso de órgano blanco²

Órganos	Criterios de compromiso orgánico
CORAZÓN	Tabique interventricular >12 mm, sin otra causa o Nt-proBNP >332 ng/l en ausencia de falla renal o fibrilación auricular
RIÑÓN	Proteinuria de 24 hs >0.5 g/día
HÍGADO	Hepatomegalia >15 cm FA >1.5 veces mayor al nivel normal
SISTEMA NERVIOSO	Neuropatía periférica sensitivo motora o autonómica
PARTES BLANDAS	Macroglosia Artropatía Púrpura cutáneo Miopatía (seudohipertrofia por biopsia) Compromiso nodal Síndrome del túnel carpiano.
PULMÓN	Síntomas y verificación por biopsia + Patrón radiológico intersticial
GASTROINTESTINAL	Síntomas y verificación por biopsia

Diagnóstico



La inmunohistoquímica es un método de baja rentabilidad para la tipificación de amiloidosis AL, por lo cual, de estar disponible, el gold estándar para el diagnóstico es la espectrometría de masa.

Rendimiento diagnóstico de biopsia de tejido:

Biopsia de tejido	Rendimiento diagnóstico
Grasa subcutánea	84-88%
Rectal	75-85%
Medula ósea	50%
Glándulas salivales	58%
Renal	94%
Hepática	97%
Cardíaca	100%

Compromiso cardíaco determinado según la Clínica Mayo por los niveles del NT-pro BNP y la troponina T con un nivel de corte de 332 pg/ml y 0.032 ng/ml respectivamente.²

Estadio	Media de supervivencia (meses)
Estadio I (NT-pro BNP < 332 pg/ml y troponina T < 0.032 ng/ml)	26,4
Estadio II (un biomarcador elevado)	10,5
Estadio III (NT-pro BNP > 332 pg/ml y troponina T > 0.032 ng/ml)	3,5

Recientemente ha sido validado por la Clínica Mayo un nuevo score pronóstico que incorpora las FLC a los marcadores cardíacos (con nuevos puntos de corte)⁸:

Estadio	Sobrevida global media (meses)
Estadio I (NT-pro BNP <1800 pg/ml, troponina T<0.025 ng/ml, dFLC <18mg/dl)	94,1
Estadio II (un biomarcador elevado)	40,3
Estadio III (dos biomarcadores elevados)	14,0
Estadio IV (tres biomarcadores elevados)	5,8

Tratamiento:

El tratamiento óptimo todavía no se ha establecido. Debe individualizarse según la edad, la disfunción orgánica y la toxicidad de cada régimen.⁴

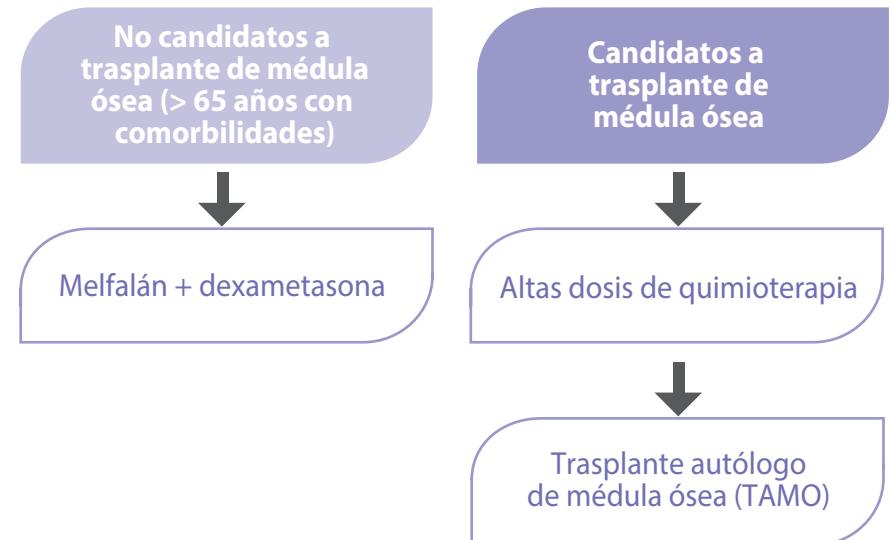
El tratamiento estándar es melfalán - dexametasona, que logra respuesta hematológica en 68%, respuesta completa en 33% y de órgano en 35 - 48%, con una mediana de sobrevida de 57 meses. La respuesta del/los órganos comprometidos suele tardar varios meses en objetivarse.

El auto trasplante de MO tiene alta mortalidad y sólo debe indicarse en casos seleccionados que además cumplan los siguientes requisitos:

- ✓ 1 o 2 órganos comprometidos
- ✓ FEVI > 45%
- ✓ Difusión de monóxido de carbono > 50%
- ✓ PAS > 90 mmHg

Se recomienda especialmente su realización en centros con experiencia en amiloidosis.

El esquema más aceptado de tratamiento es el siguiente:



Los pacientes con compromiso cardíaco estadio III tienen contraindicada la realización de auto TPH salvo que se realice trasplante cardíaco previamente.

Existe un único estudio randomizado que comparó Melfalan + Dexametasona vs Auto TPH y no mostró beneficio del trasplante, el cual además mostró una mortalidad de 24% ^{6,7}

Nuevos agentes:

Talidomida: asociada a dexametasona, melfalan+dexametasona o ciclofosfamida y dexametasona ha mostrado tasas altas de remisión hematológica, si bien la toxicidad es relevante. Su utilización está aceptada como tratamiento previo a Auto TPH. ^{9,10}

Lenalidomida: asociada a dexametasona logra 41-47% de respuesta hematológica. Se recomiendan dosis no superiores a 15 mg/día. Su uso asociado con melfalán+dexametasona ha mostrado 68% de respuesta hematológica y 50% de respuesta de órgano. ¹¹⁻¹⁴

Bortezomib: el primer estudio que evaluó la eficacia de bortezomib asociado a dexametasona mostró 94% de respuesta hematológica, incluyendo pacientes en recaída o refractarios a otros tratamientos. El National Amyloidosis Center reportó los resultados de bortezomib en 20 pacientes con amiloidosis AL refractaria o en recaída, con 80% de respuesta hematológica, 15% RC y 30% de respuesta de órgano. Es de particular interés que la respuesta a Bortezomib es muy rápida (1,2 meses).

En el año 2012 se publicaron 2 trabajos retrospectivos que mostraron excelentes resultados del plan CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib,

dexametasona), logrando respuestas profundas, rápidas y sostenidas, tanto en candidatos y no candidatos a auto trasplantes y en pacientes con compromiso multisistémico y cardíaco, con escasa toxicidad ^{7,8}. La respuesta hematológica fue superior al 90% y la remisión completa >70%, con respuesta de órgano en alrededor del 40-46%.

La respuesta se objetivó en los primeros 2 meses. Estos datos prometedores deben ser validados en estudios prospectivos, pero considerando lo reportado, sería de elección iniciar este plan en los pacientes con amiloidosis AL. No obstante, la mayoría de los autores referentes en el tema han adoptado el plan CyBorD en primera línea a partir de estas publicaciones ^{17,18}.

El uso de bortezomib semanalmente reduce la neurotoxicidad. ^{15,16}

Las guías NCCN contemplan los siguientes planes terapéuticos (categoría 2A):

- ✓ Bortezomib ± dexametasona
- ✓ Bortezomib/melfalán/dexametasona
- ✓ Dexametasona/alfa interferón
- ✓ Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona
- ✓ Altas dosis de melfalán y auto TPH
- ✓ Lenalidomida/dexametasona
- ✓ Melfalán/dexametasona
- ✓ Talidomida/dexametasona

Algoritmo terapéutico⁴:

- ✓ **Compromiso cardíaco exclusivo, EIII: trasplante cardíaco y luego altas dosis de melfalan + autoTPH.**
- ✓ **Compromiso multiorgánico incluyendo compromiso cardíaco EIII: tratamiento con dosis bajas o ensayo clínico.**
- ✓ **Candidatos a autoTPH: altas dosis de melfalan y auto TPH. Si logra RC o RP queda en observación y seguimiento. Si no logra RP o persisten marcadores cardíacos elevados, pasar a planes con nuevos agentes.**
- ✓ **No candidato a autoTPH: melfalan+dexametasona o CTD o ensayo clínico. Si se logra RC o RP+ reducción de marcadores cardíacos suspender tratamiento y observar. Los pacientes en RP sin estabilización de marcadores cardíacos o no respondedores deben pasar a planes con nuevos agentes.**

Seguimiento:

- Cadenas livianas libres en sangre
- Cadenas livianas libres en orina
- IFE suero y orina
- Marcadores cardíacos

Criterios de respuesta hematológica⁴:

Completa: IFE en suero y orina normal + ratio k/λ normal.

Muy buena respuesta parcial: dFLC (cadena ligera libre comprometida - cadena no comprometida) $< 40\text{mg/l}$.

Parcial: descenso $\geq 50\%$ en el dFLC.

No respuesta: otro.

Lograr la respuesta hematológica se asocia con mejor sobrevida global.

Criterios para definir respuesta de órgano

Órgano	Compromiso de órgano	Respuesta de órgano
CORAZÓN	Tabique interventricular $> 12\text{ mm}$.	Reducción tabique IV en 2mm, aumento FEVI en 20%, mejoría en dos clases funcionales de la NYHA, no aumento del espesor de pared y/o reducción ($>30\%$ y $> 300\text{ng/L}$) Nt-pro BNP en pacientes con CICr $> 45\text{ml/min}$
RIÑÓN	Proteinuria de 24hs $> 0,5\text{ g/día}$	Descenso proteinuria 24hs en un 50% (en ausencia de aumento de creatinina $> 0,5\text{ mg/dl}$ o reducción de CICr en más de 25%)
HÍGADO	Hepatomegalia $> 15\text{ cm}$, FA $> 1,5\text{ veces}$	Descenso FA en un 50%, reducción $\geq 2\text{cm}$ del tamaño hepático por imagen

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis. 2012.
2. Comenzo RL. How I treat amyloidosis. Blood. 2009; 114:3147-3157.
3. Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. Amiloidosis Primaria. 30: 629-633.
4. Merlini G, Seldin D, Gertz G. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. Journal of Clinical Oncology. 2011;14:1924-1932.
5. Dispenzieri A, et al. Absolute values of Free Light chains are prognostic in patients with primary amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplant. Blood. 2006; 107:3378-3383
6. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med. 2007; 357:1083-1093.
7. Jaccard A, Leblond V, Royer B et al. Autologous stem cell transplantation versus melphalan and high-dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: long term follow-up of the french multicentric randomized trial. Blood 2010; 116: abs 1344.
8. Kumar S, Dispenzieri A y col. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. Journal of Clinical Oncology 2012; 30: 989-94.
9. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, et al: Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (AL) amyloidosis. Clin Lymphoma 3:241-246, 2003.
10. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al: Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. Ann Hematol 88:347-350, 2009.
11. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeidenrust SR, et al: The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 109:465-470, 2007.
12. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: Results of a phase 2 trial. Blood 109:492-496, 2007
13. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly-diagnosed light-chain (AL) amyloidosis: A multicenter phase I/II dose escalation study. Blood 116:4777-4782, 2010.
14. Kumar S, Hayman SR, Buadi F, et al: A phase II trial of lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) in patients with light chain amyloidosis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 114, 2009 (abstr 3853).
15. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al: Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. Haematologica 93:295-298, 2008.
16. Reece DE, Santhorawala V, Hegenbart U et al: Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: Results of a phase I dose-escalation study. Blood 114:1489-1497, 2009.
17. Milkhail JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBoD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012;119(19):4391-4394.
18. Vennet CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. Blood. 2012; 119(19):4387-4390.

Leucemia de células plasmáticas (LCP)

Es una entidad poco frecuente (2-4% de las discrasias plasmocitarias y 0,3% de las leucemias agudas) y muy agresiva. La edad media de presentación es 67 años¹.

Se diagnostica por la presencia de $\geq 20\%$ células plasmáticas clonales en sangre periférica (si la leucocitosis es $< 10000/\text{mm}^3$) ó > 2000 células plasmáticas/ml (si la leucocitosis es $\geq 10000/\text{mm}^3$).

Puede ser primaria (60%) ó secundaria a un mieloma múltiple (40%). 1-4% de los mielomas evolucionan a la fase leucémica, siendo más frecuente en MM a cadenas ligeras o en el MM IgD.

El curso clínico es agresivo, presentando habitualmente compromiso extramedular (hepato-esplenomegalia, adenomegalias, plasmocitoma), pancitopenia, hipercalcemia e insuficiencia renal.

Suele asociar niveles elevados de LDH y B2 microglobulina².

El inmunofenotipo difiere del de las células plasmáticas del mieloma múltiple en una mayor frecuencia de expresión de CD20, CD19, HLADR y CD117, y ausencia de expresión de CD56.³

En el estudio citogenético y FISH predominan las alteraciones de mal pronóstico como hipodiploidía, cariotipos complejos y monosomía del cromosoma 13. También se observan pérdidas en el cromosoma 16 y ganancias en 1q.

El tratamiento óptimo no está definido, pero teniendo en cuenta el curso agresivo debe realizarse poliquimioterapia intensa. Los planes

que combinan corticoides, alquilantes e inmunomoduladores utilizados en mieloma múltiple mejoran la sobrevida respecto al uso de agentes únicos. El rol de los nuevos agentes (talidomida, lenalidomida, bortezomib) y del trasplante autólogo de médula ósea aún no está establecido¹, existiendo reportes que muestran mejoría en la sobrevida con el uso de planes basados en bortezomib^{4,5}.

La mediana de sobrevida con tratamiento es de 7-14 meses en la LCP primaria y 2-7 meses en la secundaria, que suele ser refractaria al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drake M, Lacobelli S, y col. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010; 95(5): 804-9.
2. Ramsingh G, Mehan P, Luo J et al. Primary plasma cell leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis between 1973 and 2004. *Cancer*. 2009; 115(24):5734-9.
3. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia*, 12(12):1977-82.
4. Chaoui D, Leleu X, Roussel M et al. Has the prognostic of primary plasma cell leukemia improved with new drugs? *Blood*. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009; 114:3869.
5. Saccaro S, Fonseca R, Veillon DM, et al. Primary plasma cell leukemia: report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol*. 2005; 78(4):288-94.

Síndrome POEMS:

Síndrome POEMS:

- ✓ Polineuropatía
- ✓ Organomegalia
- ✓ Endocrinopatía
- ✓ Componente monoclonal (CM)
- ✓ Dermopatía

El síndrome POEMS es una entidad muy infrecuente, que predomina en el sexo masculino, en la 4ª-5ª década de la vida. Se asocia a discrasias de células plasmáticas: MM osteoesclerótico, MGUS, macroglobulinemia de Waldenström o enfermedad de Castleman.² No se asocia a MM sintomático clásico.

La etiología es desconocida, vinculándose a elevación de citoquinas como IL1, IL6 y TNF α .

Criterios Diagnósticos:¹

Criterios Mayores

- Proliferación monoclonal de células plasmáticas
- Polineuropatía

Criterios Menores

- Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalia)
- Endocrinopatías
- Alteraciones en piel
- Lesiones óseas escleróticas
- Enfermedad de Castleman
- Edema (edema, derrame pleural o ascitis)
- Pérdida de peso
- Trombocitosis
- Policitemia
- Hiperhidrosis
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad pulmonar restrictiva
- Artralgias
- Miocardiopatía (disfunción sistólica)
- Fiebre
- Valores bajos de vitamina B12
- Diarrea

Dos criterios mayores y al menos un criterio menor se requieren para el diagnóstico. No se considera diabetes mellitus ni patología tiroidea.

Sobrevida

La mediana de sobrevida es 8-13 años. El hipocratismo digital y el edema se asociaron con una menor sobrevida.¹

Tratamiento

No está definido el tratamiento óptimo. Se han obtenido respuestas clínicas con melfalán /prednisona en un 50% de los casos. También se han utilizado planes con talidomida o bortezomib y consolidación con auto TPH.

En los casos con lesión solitaria o dominante, se indica tratamiento con radioterapia en campo comprometido.¹

Control

Se controla de igual forma que el MMS, con controles clínicos y paraclínicos de órganos o tejidos comprometidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101: 2496-2506
2. Fantl D y col. Mieloma múltiple. Guía diagnóstica terapéutica 2010; 1-44. Sociedad Argentina de hematología.

Anexos

ANEXO 1: Planes de tratamiento²⁶

Candidatos a trasplante MO

• Categoría 1

- ✓ Bortezomib/dexametasona
- ✓ Bortezomib/doxorubicina/dexametasona
- ✓ Lenalidomida/dexametasona
- ✓ Bortezomib/talidomida/dexametasona

• Categoría 2B

- ✓ Bortezomib/lenalidomida/dexametasona
- ✓ Dexametasona
- ✓ Doxorubicina liposomal/vincristina/dexametasona
- ✓ Talidomida/dexametasona
- ✓ Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona

No candidatos a trasplante MO

• Categoría 1

- ✓ Melfalán/prednisona/bortezomib
- ✓ Melfalán/prednisona/talidomida
- ✓ Lenalidomida/dosis bajas dexametasona

• Categoría 2A

- ✓ Melfalán/prednisona
- ✓ Melfalán/prednisona/lenalidomida
- ✓ Bortezomib/dexametasona

• Categoría 2B

- ✓ Dexametasona
- ✓ Doxorubicina liposomal/vincristina/dexametasona
- ✓ Talidomida/dexametasona
- ✓ Vincristina/adriamicina/dexametasona

Mantenimiento

- **Categoría 1**
 - ✓ Talidomida
- **Categoría 2A**
 - ✓ Lenalidomida
- **Categoría 2B**
 - ✓ Interferón
 - ✓ Prednisona

Planes en recaída

- **Categoría 1**
 - ✓ Bortezomib
 - ✓ Bortezomib/doxorubicina liposomal
 - ✓ Lenalidomida/dexametasona
- **Categoría 2A**
 - ✓ Repetir inducción si recaída > 6 meses
 - ✓ Ciclofosfamida/VAD
 - ✓ Ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona
 - ✓ Ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona
 - ✓ Dexametasona/ciclofosfamida/etopósido/cisplatino(DCEP)
 - ✓ Dexametasona / talidomida / cisplatino / adriamicina / ciclofosfamida / etopósido (DT-PACE) ± bortezomib (VDT-PACE)
 - ✓ Altas dosis ciclofosfamida
 - ✓ Lenalidomida
 - ✓ Talidomida/dexametasona
 - ✓ Bortezomib/lenalidomida/dexametasona
 - ✓ Bendamustina

ANEXO 2

Crterios de cobertura de bortezomib por el Fondo Nacional de Recursos (www.fnr.gub.uy) y planes aceptados

1. Debut MM

Se deben cumplir los 3 criterios

- MM sintomático con indicación de tratamiento

1 o más de los siguientes

- ✓ Citogenética de mal pronóstico: del 13 o hipodiploidía
- ✓ FISH + para t(4,14) o t(14,16) o del 17p
- ✓ Insuficiencia renal con creatinina ≥ 2 mg/dl

- Situación clínica que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en dosis y frecuencia.

Crterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida
- Plasmocitoma solitario
- MM quiescente
- GMSI

2. MM Refractario o en recaída con indicación de tratamiento:

Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia. Número mínimo 3 ciclos y máximo 6 ciclos.

Refractarios o en recaída dentro de los primeros 12 meses a un plan convencional que no incluyó bortezomib. El plan terapéutico utilizado debe haber sido adecuado en número de series e intensidad de dosis.

Pacientes que presentan segunda recaída luego de respuesta completa o muy buena respuesta parcial y han recibido al menos 2 planes convencionales de tratamiento, dichos planes deben de haber sido aplicados en número de series e intensidad adecuadas. Deben presentar un muy buen estado general, sin comorbilidades relevantes con expectativa de vida mayor a 1 año.

Pacientes en recaída, que recibieron plan de tratamiento previo que incluyó bortezomib, obteniendo respuesta completa o muy buena respuesta parcial (ver definiciones operativas) y la misma se mantuvo por un plazo de 24 meses.

Criterios de exclusión:

Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.

Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

Paciente ya tratado con bortezomib, con polineuropatía asociada al fármaco que contraindique su uso.

Planes aceptados por el FNR:

1. Pacientes con debut de MM candidatos a consolidación con TPH.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + dexametasona 40 mg 1-4, 9-12 (ciclos 1 y 2) y 1-4 (ciclos 3 y 4); cada 21 días por 4 ciclos.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + talidomida 200 mg/día 1-63 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12; cada 21 días por 3 ciclos.

- Bortezomib 1 mg/m² días 1, 4, 8, 11 + doxorrubicina 9mg/m² i/v en infusión continua días 1-4 + dexametasona 40 mg 1-4, 8-11, 15-18 (ciclo 1) y 1-4 (ciclos 2, 3, y 4); cada 21 días por 4 ciclos.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + lenalidomida 15-25 mg 1-14 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9 11-12; cada 21 días por 4 ciclos.

- Cybor – D: ciclofosfamida 300 mg/m² i/v o v/o días 1, 8, 15, 22 + bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15, 22 + dexametasona 40 mg días 1-8-15-22 o 1-4, 9-12, 17-20; cada 28 días por 4 ciclos.

2. Pacientes con debut de MM no candidatos a consolidación con TPH.

- Melfalán 9 mg/m² (días 1 a 4) + prednisona 60 mg/m² (días 1 a 4) + bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 (ciclos 1-4) y días 1, 8, 22, 29 (ciclos siguientes). Ciclos cada 42 días.

3. Pacientes con MM refractario o en recaída.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + doxorrubicina liposomal pegilada 30 mg/m² (día 4). Ciclos cada 21 días (total 4 ciclos).

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + dexametasona 20 mg día 1-2, 4-5, 8-9, 11-12. Ciclos cada 21 días.

ANEXO 3

Otros protocolos y consideraciones del tratamiento.

Aspectos generales a considerar:

- ✓ Indicar tromboprolifaxis ajustada al riesgo individual en protocolos que incluyan talidomida y /o lenalidomida.
- ✓ Profilaxis antiviral en protocolos que incluyan bortezomib.
- ✓ Pesquisa sistemática de neuropatía en protocolos con bortezomib y/o talidomida y ajuste en caso de detectar esta complicación.
- ✓ Indicar bifosfonatos a todos los pacientes que requieren tratamiento (ajustados a función renal y previa resolución de patología odontológica) idealmente durante 1-2 años.

Otros protocolos utilizados frecuentemente:

- ✓ **CTD:** Ciclofosfamida 350 mg/m² (máx 500 mg) vo días 1, 8 y 15 + talidomida 100 mg/día vo continuo + dexametasona 40 mg/día vo días 1 a 4 y 12 a 15. Ciclos cada 21 días.
- ✓ **CTD:** Ciclofosfamida 350 mg/m² (máx 500 mg) vo días 1, 8,15 y 22 + talidomida 100 mg/día vo continuo + dexametasona 40 mg/día vo, días 1 a 4 y 15 a 18. Ciclos cada 28 días.
- ✓ **MPT:** Melfalán 4 mg/m² días 1 a 7 + prednisona 40 mg/m² vo días 1 a 7 + talidomida 100 mg vo/día continuo. Ciclos cada 4 semanas.
- ✓ **MPT:** Melfalán 0,25 mg/m² días 1 a 4 + prednisona 2 mg/m² días 1 a 4 + talidomida 100 mg/día continuo. Ciclos cada 6 semanas.

✓ **Ld:** Lenalidomida 25 mg v.o días 1 a 21 + dexametasona 40 mg/día días 1, 8,15 y 22. Ciclos cada 28 días.

✓ **MPR:** Melfalán 0.18 - 0,25 mg/kg vo días 1 a 4 + prednisona 2 mg/kg/d días 1 a 4 + lenalidomida 10 mg vo días 1 a 21. Ciclos cada 28 días.

✓ **CRD:** Ciclofosfamida 300 mg/m² días 1, 8 y 15 + lenalidomida 25 mg/día días 1-21 + dexametasona 40 mg vo días 1,8,15 y 22. Ciclos cada 28 días.

✓ **DVd:** Doxorrubicina liposomal 40 mg/m² iv día 1+ vincristina 1.4 mg/m² (máx 2 mg) iv día 1 + dexametasona 40 mg vo días 1 a 4 (en 1º ciclo se agrega dexametasona 40 mg días 15 a 18). Ciclos cada 28 días.

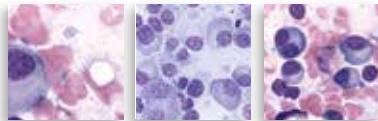
Opciones para pacientes muy añosos y/o con comorbilidad relevante:

- ✓ Talidomida 50 mg/día primeros 2-3 ciclos pudiendo aumentar hasta un máximo de 100 mg/día si hay buena tolerancia.
- ✓ Melfalán 0,18 mg/kg/día por 4 días mensualmente.
- ✓ Dexametasona 20 - 40 mg vo semanal.
- ✓ Ciclofosfamida 50 mg/día vo + prednisona 30 mg vo días alternos.
- ✓ Lenalidomida 15 mg/día días 1 a 21 + dexametasona 40 o 20 mg semanal.

**Clínica Hematológica
Hospital de Clínicas**

+598 24871515-2098

mails:
**hematologia@hc.edu.uy
eloisariva@hotmail.com**



**Manejo actual de las
DISCRASIAS
PLASMOCITARIAS**

GENTILEZA

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson