

MIELOMA MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple se caracteriza por una proliferación incontrolada de células plasmáticas, células linfoides B en el último estadio de maduración, en la médula ósea. Esta multiplicación incontrolada reduce el número de células madre en la médula ósea, lo que conlleva una deficiente producción de eritrocitos (anemia) y linfocitos (inmunosupresión), puede provocar lesiones líticas óseas y acumularse en los huesos produciendo pequeños tumores llamados plasmacitomas y producir una elevación de proteínas monoclonales en el suero y orina.

En España cada año son diagnosticados alrededor de 2.000 nuevos pacientes. Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años. Afecta más a hombres que a mujeres, y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8,1 por 100.000 para hombres negros, 6,1 para mujeres negras, 4,0 para hombres blancos y 2,7 para mujeres blancas. Se desconoce su origen y los factores de riesgo aunque se cree relacionado con efectos inmunosupresores asociados a radiaciones ionizantes y a sustancias químicas, sin embargo la mayoría de los afectados no presentan estos factores asociados. La existencia de un componente genético, no es una enfermedad hereditaria, determina una mayor predisposición.

Se detecta una proteína monoclonal, proteína M, en el suero o en la orina que es de tipo IgG en el 53% de los casos, IgA en el 25%, e IgD e IgE en menos del 3%. En un 20% de los casos aparece también en orina la proteína de Bence-Jones, formada por cadenas ligeras de tipo kappa o lambda.

El diagnóstico de mieloma requiere un mínimo de un criterio mayor más uno menor o tres criterios menores que incluyan los criterios a y b.

- Criterios mayores:

1. Plasmacitoma demostrado por biopsia.
2. Plasmacitosis en médula ósea mayor del 30%.
3. Componente monoclonal IgG mayor de 3,5 g/100 ml, ó IgA mayor de 2 g/100 ml, ó cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones) en orina mayor o igual de 1 g/24 horas, en ausencia de amiloidosis.

-Criterios menores:

- a. Plasmacitosis médula ósea entre 10-30%.
- b. Componente monoclonal inferior a los de los criterios mayores
- c. Lesiones osteolíticas.
- d. Descenso de las inmunoglobulinas normales (IgG < 600 mg/100 ml, IgA < 100 mg/100 ml, IgM < 50 mg/100 ml).

Se clasifica en tres estadios.

-Estadio I: Cuando cumple todos los criterios siguientes:

1. Hemoglobina superior a 10 gr/100 ml.
2. Calcemia normal.
3. Radiología ósea normal.
4. Alguno de ellos:
 - a. IgG inferior a 5 g/100 ml.
 - b. IgA inferior a 3 g/100 ml.
 - c. Eliminación de cadenas ligeras en orina < 4 g/24 horas.

La masa tumoral es baja (< 0,6).

- Estadio II: Cuando no se cumplen los criterios de los estadios I ó III.

La masa tumoral es intermedia (0,6-2).

- Estadio III: Cuando cumple uno o más de los criterios siguientes:

1. Hemoglobina inferior a 8,5 g/100 ml.
2. Calcemia corregida superior a 11,5 mg/100 ml.
3. Lesiones óseas avanzadas (escala 3).
4. Alguno de ellos:
 - a. IgG superior a 7 g/100 ml.
 - b. IgA superior a 5 g/100 ml.
 - c. Eliminación de cadenas ligeras en orina > 12 g/24 horas.

La masa tumoral es alta (>1,2).

- Se subclasifican en: A= Cuando la creatinina en plasma < 2 mg/100 ml

 B= Cuando la creatinina en plasma \geq 2 mg/100 ml

Sin tratamiento, la media de supervivencia de los pacientes era de 7 meses. Con la introducción de la quimioterapia clásica con Melfalán y Prednisona (MP) la supervivencia aumentó hasta los 40-46 meses en pacientes en estadio I, hasta los 35-40 meses en estadio II y hasta los 24-30 meses en estadio III.

Ninguno de los esquemas de poli-quimioterapia (VAD, VBMCP, VMCP/VBAP) ha demostrado ser superior en eficacia a la quimioterapia clásica con MP, Melfalán y Prednisona, o con Ciclofosfamida y Prednisona. Aunque la poli-quimioterapia aumenta la tasa de respuestas, la duración de la respuesta y la prolongación de la supervivencia son similares a los logrados con la quimioterapia clásica.

La falta de respuesta de la quimioterapia convencional hizo que se ensayara el tratamiento con quimioterapia de altas dosis seguido de infusión de células progenitoras hematopoyéticas, que en el caso del trasplante autólogo (con una mortalidad inferior al 5%) consiguió adicionar 12-15 meses de supervivencia a los logrados con la quimioterapia convencional.

Con el trasplante alogénico mieloablativo la supervivencia media a largo plazo aumentó claramente en los que superaban el procedimiento (tiene una

mortalidad entre el 30-50%) pero al ser escasos los posibles candidatos, pacientes menores de 55 años y con donantes compatibles, no es de uso rutinario.

El trasplante alogénico no mieloablativo (mini-alo), menos agresivo, con transfusión de linfocitos de donantes con eficacia de injerto contra tumor permitiría aumentar la edad de los pacientes candidatos.

Sin embargo, la utilización prolongada de los agentes alquilantes de manera intermitente acaba provocando toxicidad medular, afectando a la hematopoyesis e imposibilitando la recolección del número suficiente de células madre hematopoyéticas para un autotrasplante. Por eso, la quimioterapia clásica con agentes alquilantes es utilizada en los pacientes mayores de 70 años. En los pacientes de edad inferior, que sí son candidatos a trasplante, se utiliza la poliquimioterapia como tratamiento de inducción (generalmente 6 ciclos, alternando 3 de VBMCP con 3 de VBAD) y si se logra respuesta se realiza un tratamiento de intensificación con un protocolo de quimioterapia que contenga Melfalán a altas dosis seguido de una infusión de células progenitoras hematopoyéticas.

Después de un periodo de tratamiento de al menos un año con un esquema de quimioterapia, y cuando hayan transcurrido al menos 4 meses sin que se logren más descensos de la proteína M, o a los 3 meses de realizado un autotrasplante, puede comenzar una terapia de mantenimiento con Prednisona (50 mg a días alternos) durante 2 años o Interferón alfa-2b (3 MM u.i. subcutáneos lunes-miércoles-viernes) hasta recaída. El tratamiento con

Interferón alfa y/o Prednisona aumenta tanto la supervivencia global como el tiempo hasta la progresión, aunque los efectos secundarios son importantes, sobre todo en pacientes con edad avanzada.

El inhibidor de los proteosomas, Bortezomib, está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido dos tratamientos previos y han experimentado progresión de la enfermedad con su último tratamiento. En estos pacientes tiene un tasa de respuestas del 35% con una media de supervivencia de 16 meses. No hay ensayos clínicos que demuestren mejoras en la supervivencia o beneficio clínico.

La Talidomida tiene actividad tanto en pacientes no tratados como en aquellos tratados previamente. Se desconoce su mecanismo de acción. Se cree que tiene efecto antiangiogénico y que interfiere con la adhesión y liberación de citoquinas. Asociada a la Dexametasona presenta unas tasas de respuesta del 70% en pacientes no tratados previamente.

El papel definitivo tanto de la Talidomida como del Bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple se desconoce y dependerá de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germá Lluch JR, Guillém Porta V, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G,

eds. Oncología Médica volumen I y II. Madrid, E: Nova Sidonia
Oncología Grupo Aula Médica, S.A. 1999.

2. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer en adultos. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamientosadultos>.