

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**Guía de Referencia  
Rápida**

**SEDENA**

**Diagnóstico y Tratamiento de  
Mieloma Múltiple**

**SEMAR**

# GPC

## Guía de Práctica Clínica

**Catalogo Maestro de Guías  
de Práctica Clínica  
IMSS-xxx-xx**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

## GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

### C90 Mieloma múltiple y tumores malignos de células plasmáticas

#### C900 Mieloma múltiple

GPC

#### Diagnóstico y Tratamiento de Mieloma Múltiple.

ISBN en trámite

### DEFINICIÓN

De acuerdo a la OMS, el Mieloma Múltiple se define como una neoplasia de células plasmáticas multifocal que afecta la médula ósea y se asocia a la producción una proteína monoclonal sérica y/o urinaria. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008).

El Mieloma Múltiple es una enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta y que se caracteriza por infiltración de células malignas a médula ósea y otros tejidos (WHO, 2009).

### EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia de esta enfermedad de acuerdo a la OMS corresponde alrededor del 1% de todas las neoplasias malignas y del 10 al 15% de las neoplasias hematológicas y de acuerdo a las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple en nuestro país corresponde del 4.2 al 7.7% de las enfermedades oncohematológicas, aunque esto solo corresponde a la experiencia de un solo centro (Gómez-Almaguer D, 2009). Esta enfermedad rara vez afecta a pacientes menores de 30 años, con una frecuencia menor al 0.3% al 2%, el 90% de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años. De acuerdo a un estudio realizado en La Clínica Mayo, con más de 4082 pacientes, la mediana de edad es de 63 años y la incidencia de afectación extramedular es de un 20% y 40% entre los pacientes de 30 y 40 años respectivamente. De acuerdo a la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) la edad promedio en las mujeres es de 61 años y 62 años en los hombres.

### CLASIFICACION

Las variantes clínicas de mieloma múltiple son:

- a) Mieloma sintomático
- b) Mieloma asintomático (indolente)
- c) Mieloma no secretor
- d) Leucemia de células plasmáticas

Con base en la presencia del componente monoclonal, plasmacitosis medular, plasmacitoma, evidencia de daño a órgano blanco y número absoluto o porcentual de células plasmáticas en sangre periférica, es como se hará la correcta clasificación de la neoplasia de células plasmáticas.

## DIAGNOSTICO

### Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple sintomático incluyen:

- a) Proteína monoclonal sérica o urinaria
- b) Células plasmáticas clonales en médula ósea o plasmocitoma
- c) Daño a órgano o tejido blanco

En relación a la proteína monoclonal sérica en mieloma sintomático, no se incluye un nivel específico según OMS, pero se hace referencia a que dicha proteína monoclonal en la mayoría de casos es  $> 30\text{g/L}$  de IgG y  $> 25\text{ g/L}$  de IgA o  $>$  de  $1\text{g}/24\text{h}$  de cadenas ligeras urinarias, pero algunos pacientes presentan niveles menores a estos.

En relación a las células plasmáticas clonales en médula ósea en mieloma sintomático, generalmente exceden el 10% de las células nucleadas, pero OMS determina que no hay un nivel mínimo, debido a que 5% de los pacientes presentan niveles menores a 10%.

El criterio más importante para determinar que se trata de mieloma sintomático son las manifestaciones de daño a órgano blanco, incluyendo: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis, daño óseo o infecciones recurrentes.

En enfermos que tengan anemia crónica normocítica normocrómica, dolor óseo, hipercalcemia o daño renal de causa no documentada y/o lesiones osteolíticas, hay que considerar dentro del diagnóstico diferencial a mieloma múltiple.

Se encuentra hipercalcemia en 18 a 30% de individuos. Alrededor del 13% cuentan con calcio  $> 11\text{ mg/dL}$ . Las manifestaciones clínicas son: fatiga, estreñimiento, náusea o confusión. El exceso de calcio se precipita en los túbulos exacerbando la insuficiencia renal.

Alrededor de 25% de enfermos al diagnóstico cuentan con cifras de creatinina  $> 2\text{mg/dL}$ . Otro 25% posee niveles elevados, pero en menor proporción. Clínicamente estos pacientes presentan anemia, fatiga fácil, oliguria y manifestaciones de síndrome urémico.

La asociación de síndrome urémico, datos clínicos de hipercalcemia, dolor óseo e hiperviscosidad (cefalea, visión borrosa, edema de papila, vasos retinianos en "salchicha", hemorragias retinianas, epistaxis, púrpura y falla cardíaca) sugieren el diagnóstico de mieloma múltiple.

### Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple asintomático (indolente) incluyen:

- a) Proteína monoclonal sérica en los niveles de mieloma ( $> 30\text{g/L}$ )
- b) 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea
- c) Sin daño a órgano o tejido blanco.

**Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple no secretor incluyen:**

- a) Ausencia de proteína monoclonal sérica o urinaria en la inmunofijación (dos terceras partes de los pacientes presentan, sin embargo, elevación de cadenas ligeras libres séricas y/o relación de cadenas ligeras libres anormal [ $<0.26$  o  $> 1.25$ ], lo cual indica que al menos son mínimamente secretores).
- b) 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea
- c) Daño a órgano o tejido blanco (menor incidencia de insuficiencia renal, de hipercalcemia y de depresión de las inmunoglobulinas no implicadas)

**Los criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado indeterminado incluyen:**

- a) Componente monoclonal sérico  $< 30\text{g/L}$
- b) Células plasmáticas clonales en médula ósea  $< 10\%$  y bajo nivel de infiltración en biopsia ósea
- c) Sin lesiones líticas óseas
- d) Sin daño a órgano o tejido blanco (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas)
- e) Sin evidencia de alguna otra enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B.

La determinación de Beta2-microglobulina y albúmina se requieren para establecer el índice pronóstico internacional en los pacientes con Mieloma Múltiple. De acuerdo con el sistema de estadificación del Mieloma Múltiple, un valor de Beta2-microglobulina  $< 3.5$  mg/dL y albúmina  $>3.5$  corresponde a Estadio (E) I, un nivel de beta-2-microglobulina  $> 5.5$  mg/dL corresponde a un EC III y el ECII cuando los valores no corresponden ni a EC I ni II.

Se debe realizar FISH para detectar  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ,  $t(11;14)$ , del 17p, del 13, del 1p.

## TRATAMIENTO

**A. Terapia de Soporte.** Como terapia de soporte los bifosfonatos están indicados en el manejo de pacientes que presentan lesiones líticas u osteopenia demostrada por estudios de gabinete. Se recomienda la infusión de pamidronato 90 mg en 2 horas ó ácido zoledrónico 4 mg en 15 min cada 3 a 4 semanas.

La Eritropoyetina 40 000 U SC semanales o Darbopoyetina 200 microgramos SC cada 2 semanas se recomiendan en pacientes con menos de 10 g/dl de Hb y debe discontinuarse cuando la cifra llegue a 11 g/dl. Se recomienda tener precaución por el alto riesgo que presentan los pacientes en tratamiento con EPO de presentar trombosis, especialmente en el uso concomitante con talidomida.

**B. Tratamiento antineoplásico para Candidatos a Trasplante.**

1) El esquema de Talidomida /Dexametasona es el más utilizado en la actualidad por costo beneficio ha mostrado superioridad sobre Dexametasona altas dosis como agente único con 63% de respuestas completas y parciales contra 40 %, además de un tiempo de progresión de 22 meses contra 6.5 meses. Talidomida/Dexametasona es un esquema de bajo costo, fácil administración y con un grado de respuesta aceptable para el tratamiento de MM.

2) El esquema Lenalidomida/dexametasona ha mostrado respuestas de 79% y 68% con altas y bajas dosis de dexametasona respectivamente.

El esquema de bajas dosis ha mostrado supervivencia de 96% contra 86% de los pacientes en dosis altas.

La toxicidad grado 3 y 4 (trombosis e infecciones) es en promedio 10% menor en el grupo de dosis bajas. Se recomienda el esquema de inducción con Lenalidomida/dexametasona a dosis bajas para tratamiento inicial

en pacientes con mieloma múltiple, por su alta efectividad y baja toxicidad.

3) El Bortezomib se ha utilizado en inducción mostrando hasta 90 % de respuesta inicial en un estudio de cohorte, con 67% de supervivencia a 4 años.

Aún no existe un estudio comparativo que demuestre superioridad contra lenalidomida/ dexametasona.

El esquema Talidomida /Bortezomib /Dexametasona ha mostrado respuestas de 94% en comparación con 79% de pacientes en Tx con Talidomida dexametasona. Bortezomib parece anular el mal pronóstico ocasionado por anomalías citogenéticas desfavorables.

Bortezomib es seguro en pacientes con insuficiencia renal.

Se recomiendan esquemas que incluyan Bortezomib como agente de primera línea, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y con citogenética de pronóstico adverso. El uso de bortezomib ha demostrado ser un medicamento costo-efectivo y que mejora la calidad de vida de los pacientes.

La obtención de células para trasplante autólogo debe realizarse al terminar 4 ciclos de quimioterapia con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente después o hasta la recaída.

### C. Tratamiento antineoplásico para Pacientes NO Candidatos a Trasplante.

1) En un estudio 289 ancianos con MM fueron aleatorizados a melfalan-prednisona vs Talidomida-dexametasona. Se mostró supervivencia de 49.4 meses en el grupo de Melfalan Prednisona en comparación con 41.5 en el grupo Talidomida-Dexametasona.

2) En un estudio 255 pacientes fueron aleatorizados para comparar Melfalan Prednisona (MP) contra Melfalan- Prednisona-Talidomida (MPT), este estudio mostro 72% de respuestas en MPT contra 48% MP y una supervivencia total a 3 años de 80% vs 64%.

3) El esquema de Bortezomib Melfalan Prednisona se comparó con Melfalan prednisona en un estudio aleatorizado. La respuesta fue de 45% vs 10% respectivamente, pero 44% de los pacientes en el grupo de Bortezomib presentaron neuropatía periférica vs sólo 5% en el grupo de Melfalan Prdenisona.

Se recomienda el uso de Melfalan Prednisona Talidomida como tratamiento inicial en pacientes que no son candidatos a trasplante hasta contar con nuevos estudios que demuestren un beneficio de agregar nuevos medicamentos. Pacientes que son de alto riesgo citogenético se recomienda utilizar bortezomib, melfalan prednisona.

### D. Tratamiento Pacientes Refractarios.

La monoterapia con Bortezomib ha probado ser superior que las dosis altas de dexametasona en el estudio APEX, demostrando un incremento significativo en la mediana para progresión de la enfermedad (6.2 vs 3.5 meses) así como en la sobrevida global a un año (80% vs 66%).

La combinación Bortezomib-dexametasona es la más comúnmente usada, aunque faltan estudios controlados aleatorizados versus dexametasona sola.

La combinación Bortezomib con Doxorubicina Pegilada Liposomal, demostró un incremento significativo del tiempo a la progresión comparado con Bortezomib solo ( 9.3 vs 6.5 meses).

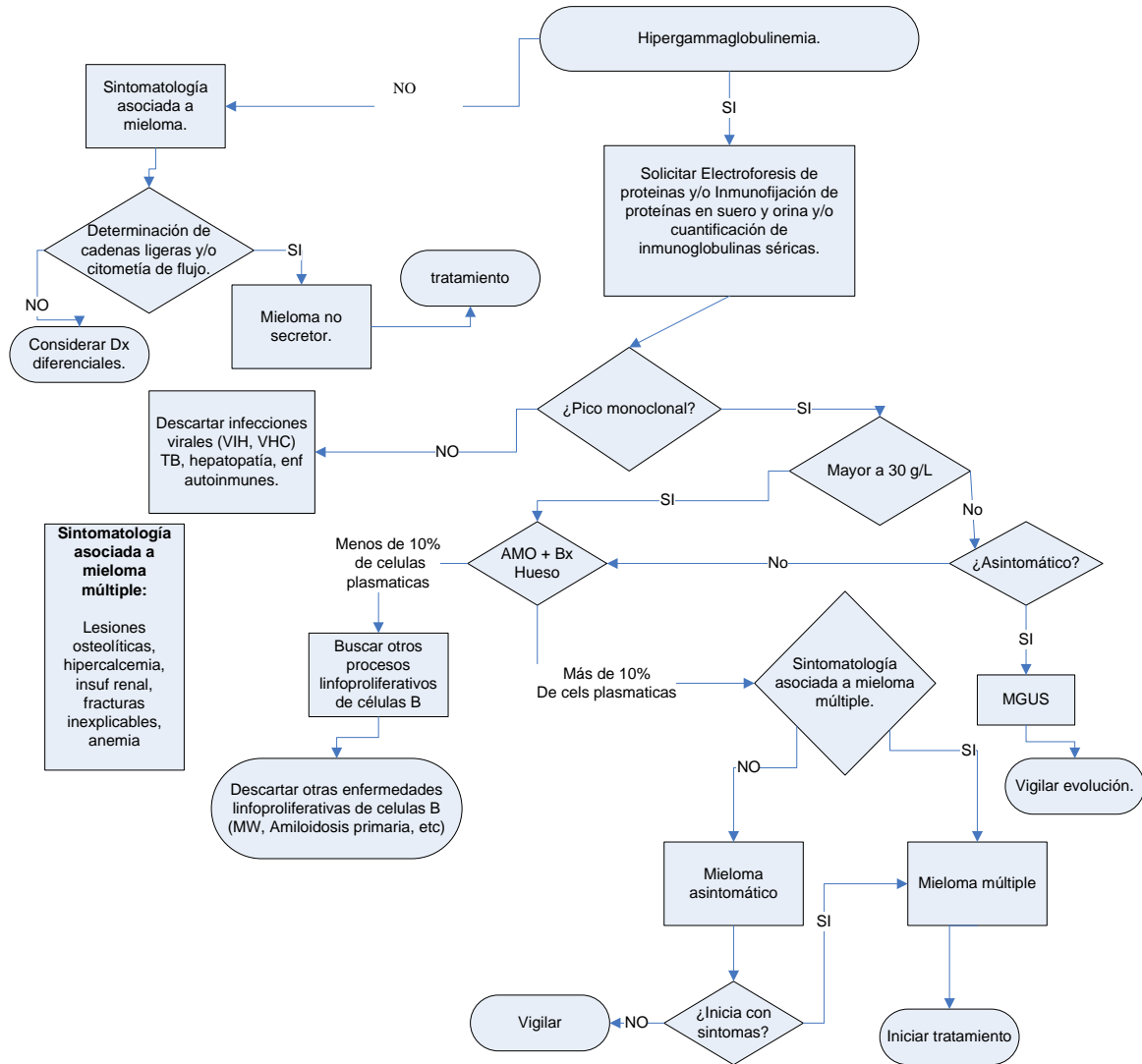
Bortezomib puede abolir el pronóstico adverso de la delección del cromosoma 13 y la elevación sérica de la beta2 microglobulina.

La Lenalidomida, análogo de la Talidomida esta indicado en combinación con dexametasona, el esquema recomendado inicialmente fue Lenalidomida 25 mg/día por 21 días consecutivos cada 28 días en combinación con dosis altas de dexametasona. Actualmente se recomiendan dosis menores de dexametasona (40 mg/d en los días 1,8,15 y 22).

La profilaxis de la toxicidad es diferente a la de la Talidomida, no hay neurotoxicidad y el mayor efecto adverso es la mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia) así como un 10 a 15% de eventos tromboembólicos que requieren profilaxis de rutina. La dosis debe ser ajustada en pacientes con falla renal.

## ALGORITMOS

### 1. Diagnóstico de Mieloma Múltiple.



2. Tratamiento de Mieloma Múltiple.

