



MMRFSM
Multiple Myeloma
Research Foundation

Multiple Myeloma Research Foundation
383 Main Avenue, 5th Floor
Norwalk, CT 06851

www.themmr.org

correo electrónico: info@themmr.org

MM.TO.11.2010

MIELOMA MÚLTIPLE

REVISIÓN DEL TRATAMIENTO



MMRFSM
Multiple Myeloma
Research Foundation

POWERFUL THINKING ADVANCES THE CURESM



POWERFUL THINKING ADVANCES THE CURESM

ACERCA DE LA FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE



La Fundación para la Investigación del Mieloma Múltiple (*Multiple Myeloma Research Foundation*, MMRF) fue fundada

en 1998 por dos gemelas idénticas, Kathy Giusti y Karen Andrews, poco después de que a Kathy le diagnosticaran mieloma múltiple, un cáncer hematológico incurable. La misión del MMRF es buscar sin descanso estrategias innovadoras que aceleren el desarrollo de tratamientos de nueva generación para el mieloma múltiple que prolonguen la vida de los pacientes y lleven a una cura.

Gracias al apoyo y la generosidad de personas como usted y a la colaboración estrecha con investigadores, médicos y nuestros socios de la industria biotecnológica y farmacéutica, hemos ayudado a traer a los pacientes con mieloma múltiple cuatro nuevos tratamientos que están prolongando vidas en todo el mundo. Hoy estamos

culminando el próximo tratamiento revolucionario y apoyando una cartera de más de 30 tratamientos prometedores entre compuestos y combinaciones terapéuticas, incluidos más de 20 ensayos clínicos que promovimos gracias a nuestra filial, el Consorcio para la *Investigación del Mieloma Múltiple (Multiple Myeloma Research Consortium, MMRC)*.

La MMRF, la fuente de información más confiable para la comunidad del mieloma múltiple, apoya a los pacientes durante toda la enfermedad y desde el mismo momento del diagnóstico. Cualquiera que sea la etapa del mieloma múltiple en la que se encuentra, puede contar con que la MMRF le brindará la información que necesita sobre esta enfermedad y sus opciones de tratamiento, incluidos los ensayos clínicos. Toda la información de nuestro sitio web, www.themmr.org, está adaptada para los pacientes por estadios de la enfermedad para garantizar que usted reciba la que necesita en el momento adecuado.

Si desea más información sobre la MMRF, visite www.themmr.org.

Acreditado por:



ÍNDICE

Introducción	2
¿Qué es el mieloma múltiple?	3
¿Cómo se clasifica el mieloma y cuáles son sus estadios?	4
¿Cómo se decide qué tratamiento es adecuado?	8
¿Cuáles son los posibles objetivos del tratamiento?	8
¿Cómo se sabe si el tratamiento está funcionando?	8
¿Qué tratamientos se usan para el mieloma?	12
¿Cómo se trata el mieloma?	12
¿Qué opciones tengo para el tratamiento inicial si no soy candidato a trasplante?	17
¿Qué opciones tengo para el tratamiento inicial si soy candidato a trasplante?	21
Elección del tratamiento inicial	26
¿Qué es la quimioterapia en dosis altas y el trasplante de células madre?	27
¿Tendré que recibir tratamiento de mantenimiento?	28
¿Qué opciones tengo para el tratamiento de segunda línea?	30
¿Qué tratamientos sintomáticos se usan para el mieloma?	33
¿Cómo puedo encontrar un ensayo clínico?	38
¿Cuáles son algunos de los tratamientos prometedores que se están probando en ensayos clínicos?	40
Bibliografía	42
Glosario	45

INTRODUCCIÓN

La finalidad principal de este folleto es ayudar a que las personas con mieloma múltiple y sus amigos y parientes conozcan mejor las opciones de tratamiento que hay para la enfermedad. El mieloma múltiple es un cáncer tratable y se están investigando muchos tratamientos prometedores que nos acercan a una cura. En este folleto se describen los tratamientos actuales para el mieloma y las nuevas opciones terapéuticas que se están probando en los ensayos clínicos. Las palabras que podrían sonar desconocidas aparecen en **negrita** la primera vez que se mencionan en el texto, y en el glosario (página 45) se puede consultar su definición.

La información que contiene este folleto no pretende sustituir los servicios de profesionales de salud capacitados ni los consejos médicos. Si tiene dudas concretas sobre su salud, en especial las relativas al diagnóstico o el tratamiento, hable con el profesional de salud que lo atiende.

En el folleto de la MMRF titulado *Mieloma múltiple: revisión de la enfermedad* se explica cómo aparece el mieloma y se brinda información sobre los síntomas, el diagnóstico y el pronóstico. En el sitio web de la MMRF (www.themmr.org) se puede consultar más información.

¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE?

El mieloma múltiple es un cáncer hematológico que se desarrolla en la **médula ósea** (figura 1). En los pacientes con mieloma, **plasmocitos** normales productores de **anticuerpos** se transforman en células **malignas** de mieloma. Las células de mieloma producen grandes cantidades de un anticuerpo (o **inmunoglobulina**) llamado **proteína monoclonal (M)**. Estas células malignas desplazan a las células sanguíneas normales en la médula ósea e inhiben su producción y la de los anticuerpos. Además, los grupos de células de mieloma hacen que otras células de la médula ósea eliminen la parte dura de los huesos y causen **lesiones osteolíticas**, que son puntos blandos en el hueso (figura 2). Aunque estas lesiones y otros signos de pérdida de hueso son frecuentes, no todas las personas con mieloma las presentan.

¿CÓMO SE CLASIFICA EL MIELOMA Y CUÁLES SON SUS ESTADIOS?

El mieloma se clasifica según los resultados de las pruebas diagnósticas, y dichos resultados indican si hace falta aplicar tratamiento de inmediato o no. Además, para denotar la extensión de la enfermedad se le asigna un estadio. Tanto la clasificación como el estadiaje son útiles a la hora de determinar las opciones terapéuticas.

Clasificación del mieloma

El mieloma se clasifica en tres categorías (tabla 1). Las personas de las dos primeras categorías están asintomáticas y se considera que su enfermedad está inactiva. No necesitan recibir tratamiento contra el mieloma. Sin embargo, si esos pacientes tienen indicios de osteoporosis deben recibir tratamiento con **bisfosfonatos** para prevenir o minimizar daños óseos (el esquema de administración es parecido al que se usa para la osteoporosis en general). Las personas con mieloma sintomático tienen una enfermedad activa y requieren tratamiento.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Clasificación	Características	Tratamiento
Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Se considera precursor del mieloma • Proteína M en sangre < 3 g/dl y • Plasmocitos en médula ósea < 10% y • Sin indicios de otros trastornos de los linfocitos B • Sin deterioro orgánico o tisular debido a mieloma^a • Riesgo de progresión a cáncer: 1% al año (aprox. 20%-25% de las personas a lo largo de la vida) 	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisión estrecha (también denominada “observación”)
Mieloma asintomático (o quiescente)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M en sangre > 3 g/dl y/o • Plasmocitos en médula ósea > 10% • Sin deterioro orgánico o tisular debido a mieloma ni síntomas • Riesgo de progresión a cáncer: 10% al año 	<ul style="list-style-type: none"> • Observación, con inicio del tratamiento en el momento de la progresión de la enfermedad • Participación en ensayo clínico • Tratamiento con bisfosfonatos para los pacientes con pérdida ósea (osteoporosis u osteopenia) parecido al que se emplea para el tratamiento de la osteoporosis en general
Mieloma sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M en sangre y/u orina • Plasmocitos en médula ósea o plasmocitoma • Deterioro orgánico o tisular debido a mieloma 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento inmediato • Tratamiento con bisfosfonatos de los pacientes con lesiones osteolíticas, osteoporosis u osteopenia • Participación en ensayo clínico

^aEntre los deterioros orgánicos o tisulares debidos a mieloma (daños de órganos importantes) figuran la **hipercalcemia** (aumento de los niveles sanguíneos de **calcio**), la **insuficiencia renal**, la **anemia** y las **lesiones óseas**. Estas clasificaciones se basan en las propuestas por el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (International Myeloma Working Group).

TABLA 2. SISTEMA DE ESTADIAJE DE DURIE-SALMON

Estadio	Criterios	Masa de células de mieloma ^a
I (masa celular escasa)	<i>Se cumplen todos los criterios siguientes:</i> <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina > 10 g/dl• Calcemia normal o < 12 mg/dl• Radiografía ósea: estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario• Tasa baja de producción de proteína M (IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl; proteína de Bence Jones < 4 g/24 h.)	<0.6
II (masa celular intermedia)	<i>No se ajusta al estadio I ni al estadio III</i>	0.6 -1.2
III (masa celular elevada)	<i>Se cumple al menos uno de los criterios siguientes:</i> <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobina < 8.5 g/dl• Calcemia > 12 mg/dl• Lesiones osteolíticas avanzadas• Tasa alta de producción de proteína M (IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl; proteína de Bence Jones > 12 g/24 h.)	>1.2

^aLa masa de células de mieloma se expresa como la cantidad de células de mieloma por superficie corporal.

Subclasificación (A o B)

A: Función renal relativamente normal (creatinina en sangre < 2.0 mg/dl)

B: Función renal anómala (creatinina en sangre > 2.0 mg/dl)

Estadíaaje del mieloma

El sistema de estadíaaje del mieloma que más se ha venido usando desde 1975 ha sido el de Durie-Salmon, en el cual el estadio clínico de la enfermedad (I, II o III) se basa en cuatro parámetros: la cifra de hemoglobina, el nivel sanguíneo de calcio, la cantidad de lesiones osteolíticas y la tasa de producción de proteína M (tabla 2). Los estadios se subdividen a su vez según la función renal.

Sin embargo, en la actualidad se están usando con más frecuencia otros sistemas de estadíaaje del mieloma capaces de predecir mejor la evolución (pronóstico) que el sistema de Durie-Salmon. Uno de ellos es el Sistema Internacional de Estadíaaje (*International Staging System*, ISS), que se basa en los resultados de

dos análisis de sangre: la **microglobulina beta 2 (M-β₂)** y la **albúmina** (tabla 3).

Los tres estadios de este sistema indican diferentes niveles de supervivencia prevista y pueden ser útiles en el proceso de toma de decisiones terapéuticas.

El ISS, que solo es útil en las personas con mieloma sintomático, se desarrolló teniendo en cuenta las respuestas de los pacientes al **tratamiento de primera línea** con quimioterapia **convencional** y/o quimioterapia en dosis altas y **trasplante de células madre**. En la actualidad se está estudiando el valor del ISS para pronosticar evoluciones con los nuevos tratamientos de primera línea para el mieloma, así como su utilidad tras una **recidiva** (progresión) de la enfermedad.

TABLA 3. SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIAAJE DEL MIELOMA

Estadio	Criterios
I	M-β ₂ < 3.5 mg/l y albúmina > 3.5 g/dl
II	M-β ₂ < 3.5 mg/l y albúmina < 3.5 g/dl o M-β ₂ 3.5-5.5 mg/l
III	M-β ₂ > 5.5 mg/l

M-β₂= microglobulina beta 2.

¿CÓMO SE DECIDE QUÉ TRATAMIENTO ES ADECUADO?

La elección de un determinado plan de tratamiento para el mieloma es un proceso complejo. El tratamiento se personaliza para cada paciente teniendo en cuenta varias cosas, como por ejemplo:

- Los resultados del examen físico
- Los resultados de los análisis clínicos
- La clasificación y estadio de la enfermedad
- La edad y el estado general de salud
- Los síntomas
- La presencia de complicaciones de la enfermedad
- Los tratamientos previos para el mieloma
- El estilo de vida de la persona, sus metas y sus percepciones sobre la calidad de vida

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO?

En función de la enfermedad de la persona y de sus deseos se pueden idear planes de tratamiento destinados a conseguir uno o más objetivos (véase la tabla 4).

¿CÓMO SE SABE SI EL TRATAMIENTO ESTÁ FUNCIONANDO?

Durante el tratamiento y tras su finalización, el médico le hará análisis periódicos de los niveles de proteína M y vigilará sus síntomas. También es posible que le repita algunos de los análisis clínicos y pruebas médicas que le hicieron cuando le diagnosticaron el mieloma, como por ejemplo análisis de sangre, radiografías o biopsias de médula ósea. Todos esos resultados informan sobre la eficacia del tratamiento y la presencia de efectos secundarios, y además ayudan a saber si el mieloma recidiva después de una respuesta inicial al tratamiento.

TABLA 4. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Objetivo	Intervención/requisito
Destruir todo rastro de la enfermedad	Puede exigir el empleo de un tratamiento enérgico que tenga efectos secundarios más severos
Controlar la actividad patológica para evitar daños a otros órganos	Suele conseguirse con los tratamientos habituales, que tienen efectos secundarios pero son aceptables y tolerables
Conservar niveles normales de actividad y calidad de vida durante el máximo tiempo posible	Podría lograrse con un tratamiento mínimo
Aliviar en forma duradera el dolor y otros síntomas de la enfermedad y tratar los efectos secundarios del tratamiento	Implica el uso de tratamientos sintomáticos que ayudan a la persona a sentirse mejor y a controlar las complicaciones
Controlar el mieloma que esté en remisión	Podría implicar un tratamiento a largo plazo

¿REMISIÓN ES LO MISMO QUE RESPUESTA?

Cuando se habla del cáncer, “estar en remisión” suele significar que los signos y síntomas del cáncer han desaparecido del todo o en parte, o que el cáncer está bajo control. En el caso del mieloma, a veces a la respuesta al tratamiento se la denomina remisión. Por ejemplo, el término “remisión completa” significa lo mismo que “respuesta completa”, y el término “remisión parcial” significa lo mismo que “respuesta parcial”.

En los ensayos clínicos, la respuesta al tratamiento del mieloma se define con criterios muy específicos. Estos “criterios de respuesta” permiten comparar la eficacia relativa de un tratamiento frente a otros.

En la tabla 5 se presentan ejemplos de los criterios de respuesta que se usan en los ensayos clínicos de mieloma.

TABLA 5. CRITERIOS DE RESPUESTA EMPLEADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS^a

Tipo de respuesta:	Proteína M	% de plasmocitos en médula ósea	Afectación esquelética (según las radiografías)
Respuesta completa estricta (RCe) ^b	Ya no se detecta en la sangre y/o la orina; inmunolectroforesis negativa; proporción de cadenas ligeras libres normal	<5%; no hay células de mieloma presentes (es decir, proporción de cadenas ligeras libres normal)	Estable
Respuesta completa (RC)	Ya no se detecta en la sangre y/o la orina; inmunolectroforesis negativa	<5%	Estable
Respuesta casi completa (RCc) ^c	Ya no se detecta en la sangre y/o la orina, pero la inmunolectroforesis es positiva	<5%	Estable
Respuesta parcial muy buena (RPMB) ^b	Ya no se detecta en la sangre y/o la orina, pero la inmunolectroforesis es positiva, o disminución del 90%	NC	Estable
Respuesta parcial (RP)	Disminución \geq 50%	NC	Estable
Respuesta mínima (RM) ^d	Disminución del 25% al 49%	NC	Estable
Enfermedad estable (EE)	No se ajusta a la definición de respuesta mínima o progresión de la enfermedad		
Progresión de la enfermedad (PE)	Aumento > 25%	Aumento > 25%	Lesiones óseas nuevas o aumento de tamaño de las lesiones existentes

^a Estos resultados se basan en los criterios elaborados por el Grupo Europeo para los Trasplantes de Sangre y Médula Ósea (European Group for Blood and Marrow Transplant, EBMT), el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR), los criterios de Bláde del Registro de Trasplantes Autólogos de Sangre y Médula Ósea (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry, ABMTR) y los criterios armonizados de respuesta del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG).

^b Solo se define en los criterios del IMWG.

^c En algunos ensayos clínicos se modifican los criterios del EBMT para incluir la categoría de RCc.

^d Solo se define en los criterios del EBMT.

¿QUÉ TRATAMIENTOS SE USAN PARA EL MIELOMA?

El tratamiento del mieloma se personaliza para cada paciente y no hay ningún tratamiento “de referencia”. Los tratamientos a los que se denomina a menudo “de referencia” son los que vienen usándose tradicionalmente en el ámbito clínico y su eficacia ha quedado demostrada en la comunidad científica.

En la tabla 6 se describen brevemente varios tratamientos que se usan para el mieloma. En los siguientes apartados explicaremos cómo se puede usar cada uno de esos tratamientos en el marco de una estrategia global para tratar a una persona que padece de mieloma.

¿CÓMO SE TRATA EL MIELOMA?

El tratamiento del mieloma puede resultar complejo debido a los numerosos factores que deben tenerse en cuenta. Además, muchos centros han elaborado sus propias guías de tratamiento del mieloma, las cuales pueden variar de un centro a otro. Su médico le comentará las opciones terapéuticas más adecuadas para su caso.

Para ayudar a los médicos a tratar el mieloma, la Red Integral Nacional contra el Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) ha elaborado un conjunto de guías generales que describen tratamientos concretos que se han considerado adecuados con base en la revisión de estudios publicados y en los conocimientos y la experiencia clínica de un grupo de expertos. (*NCCN Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma*. Disponible en www.nccn.org.)

^aLas indicaciones que se proporcionan son las que están aprobadas para los Estados Unidos.

TABLA 6. TRATAMIENTOS PARA EL MIELOMA^a

Tratamiento	Descripción
Velcade® (bortezomib, de Millennium: The Takeda Oncology Company) inyectable	Inhibidor de proteosomas aprobado para su uso en todo el espectro patológico del mieloma.
Revlimid® (lenalidomida, Celgene)	Medicamento de administración oral basado en la talidomida y eficaz en todo el espectro patológico del mieloma. Está aprobado para usarse junto con dexametasona en personas que hayan recibido tratamiento con anterioridad.
Thalomid® (talidomida, Celgene)	Medicamento de administración oral que ha demostrado su eficacia en todo el espectro patológico del mieloma. Está aprobado para usarse junto con dexametasona como tratamiento de primera línea.
Doxil® (clorhidrato de doxorubicina liposomada inyectable, Ortho Biotech)	Quimioterapia aprobada para su uso junto con Velcade en personas que hayan sido tratadas con medicamentos distintos de Velcade.
Esteroides (corticosteroides) (dexametasona y prednisona)	Medicamentos usados desde hace décadas para tratar el mieloma en cualquier punto de su espectro patológico. Se pueden usar solos o junto con otros tratamientos.
Quimioterapia convencional (dosis habituales)	El uso de uno o más medicamentos para matar las células cancerosas; algunos ejemplos son el melfalán (Alkeran®, de GlaxoSmithKline) y la ciclofosfamida.
Quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre	El uso de dosis altas de medicamentos quimioterapéuticos seguido de trasplante de células madre hematopoyéticas para sustituir las células sanas dañadas por la quimioterapia.
Radioterapia	El uso de radiación de gran energía para dañar las células cancerosas e impedir que crezcan.
Tratamiento sintomático	Tratamientos que alivian los síntomas y controlan las complicaciones de la enfermedad y de su tratamiento, como por ejemplo los bisfosfonatos para las alteraciones óseas, la radioterapia en dosis bajas y los analgésicos para calmar el dolor, los factores de crecimiento , los antibióticos, la inmunoglobulina intravenosa, las intervenciones ortopédicas, los medicamentos (sobre todo los anticoagulantes) para evitar la trombosis venosa profunda (TVP) ; coágulos sanguíneos) y disminuir su severidad, los antieméticos y los medicamentos para evitar la neuropatía (daños en los nervios) y disminuir su severidad.

La elección del tratamiento inicial para el mieloma depende de si la persona presenta síntomas (enfermedad activa) o no (enfermedad inactiva).

Enfermedad inactiva

A las personas con enfermedad inactiva (es decir, las que tienen MGUS o mieloma asintomático o quiescente) se las suele mantener en observación y sin tratar salvo que la enfermedad se active. Si esos pacientes presentan indicios de osteoporosis deben recibir tratamiento con bisfosfonatos para prevenir o minimizar daños óseos (el esquema de administración es parecido al que se usa para la osteoporosis en general). Se están llevando a cabo ensayos clínicos para determinar si los nuevos medicamentos son capaces de demorar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes.

Enfermedad activa

Las personas con mieloma sintomático suelen recibir algún tipo de tratamiento para disminuir la cantidad de células de mieloma. La elección del tratamiento depende de si la persona es o no candidata a recibir tratamiento con quimioterapia en dosis altas y **trasplante autólogo de células madre**, y de si la persona está interesada en tal tratamiento.

Para contribuir al progreso de tratamientos nuevos para el mieloma es muy recomendable que todos los pacientes se planteen la participación en un ensayo clínico para el cual reúnan los requisitos.

Un trasplante autólogo es un tratamiento que ha demostrado ofrecer mejores tasas de respuesta y supervivencia en el mieloma. Las personas que están en buen estado físico y tienen buena función renal, pulmonar y cardíaca son posibles candidatos al trasplante autólogo.

En el esquema de la figura 1 se describen las opciones que suelen resultar adecuadas para las personas con mieloma activo. Tanto los candidatos al trasplante como aquellas personas que no reúnen los requisitos para el trasplante reciben algún tipo de tratamiento de primera línea. (Estas opciones se describen con más detalle en el siguiente apartado.)

Figura 1. Opciones terapéuticas para el mieloma



EVOLUCIÓN DEL PAPEL DEL TRASPLANTE EN EL MIELOMA

La mejora en las tasas de respuesta que se ha logrado al emplear los medicamentos más recientes para el tratamiento inicial ha suscitado dudas acerca del papel del trasplante en el tratamiento del mieloma. Se están llevando a cabo ensayos de fase III para ayudar a saber si el trasplante sigue ofreciendo mejores resultados que los medicamentos más recientes por sí solos.

Los datos preliminares de un gran ensayo realizado en Italia indicaron que tras un tratamiento inicial con los medicamentos más recientes los resultados eran parecidos a los obtenidos tras el trasplante, pero hace falta un seguimiento más prolongado para comparar la supervivencia y otros resultados de las dos estrategias terapéuticas. Antes de que el tratamiento inicial con los medicamentos más recientes pase a ser el tratamiento de referencia es necesario contar con más resultados. Hasta entonces, las personas con mieloma deben conversar pausadamente con su médico sobre los beneficios y riesgos de todas las opciones terapéuticas.

A todas las personas que estén en condiciones de recibir un trasplante se les recomienda someterse a una extracción de células madre para tenerlas disponibles en caso de que decidan más adelante someterse al trasplante.

- Para quienes no son candidatos al trasplante, el tratamiento inicial se mantiene durante alrededor de un año o hasta que la respuesta de la enfermedad al tratamiento alcanza una meseta y se estanca. En ese momento se puede mantener a la persona bajo supervisión estrecha sin tratamiento (lo que a menudo se denomina “en observación”), o bien la persona puede plantearse un tratamiento de mantenimiento, que también se puede hacer en el marco de un ensayo clínico.
- Los candidatos al trasplante que presentan respuesta o enfermedad estable con el tratamiento inicial (también denominado **tratamiento de inducción**) pueden ser trasplantados sin más demora o pueden seguir con el tratamiento inicial y demorar el trasplante hasta que presentan la recidiva.

Las opciones terapéuticas posteriores suelen seleccionarse en función de los tratamientos ya administrados y su resultado. También se puede administrar a las personas el tratamiento sintomático necesario para tratar las complicaciones de la enfermedad y de su tratamiento. La opción de participar en un ensayo clínico existe en prácticamente todos los estadios de la enfermedad.

Es importante destacar que el orden de las opciones terapéuticas que se indican aquí no implica su grado de eficacia.

¿QUÉ OPCIONES TENGO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL SI NO SOY CANDIDATO A TRASPLANTE?

Hasta hace poco, el tratamiento inicial que más se usaba para quienes no eran candidatos al trasplante era el MP, es decir, la combinación de melfalán (un medicamento de quimioterapia) y prednisona (un corticosteroide). Sin embargo, Velcade® (bortezomib), Thalomid® (talidomida) y Revlimid® (lenalidomida) se están combinando ahora cada vez más con MP como tratamiento de primera línea, ya que se ha comprobado que sus tasas de respuesta son mejores que las del esquema MP habitual. Se ha constatado que la combinación de Velcade más MP y Thalomid más MP mejora la supervivencia en comparación con MP.

Velcade-MP

Velcade cuenta con la aprobación de la FDA para su uso en personas con mieloma que no han recibido tratamiento previo. La aprobación se basó en los datos de un ensayo de fase III denominado VISTA en el que participaron 682 pacientes. Se descubrió que la combinación de Velcade y MP (Velcade-MP o VMP) era significativamente mejor que el esquema MP en las personas que no cumplían los requisitos para el trasplante. Esta superioridad se manifestaba en varios aspectos:

- La tasa de respuesta general fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Velcade-MP que en los tratados con MP (71% frente a 35%).
- En el 30% de los pacientes tratados con Velcade-MP se obtuvo una respuesta completa (tasa parecida a la que se logra con el trasplante autólogo), comparado con un 4% de los pacientes tratados con MP.
- La supervivencia también mejoró en los pacientes tratados con Velcade-MP.

VELCADE (BORTEZOMIB)

¿QUÉ ES VELCADE?

Velcade es un inhibidor de proteosomas aprobado en los EE. UU. para el tratamiento del mieloma.

¿CÓMO SE ADMINISTRA VELCADE?

Velcade se administra por vía intravenosa (inyección en una vena). Cuando se usa junto con MP como tratamiento de primera línea, Velcade suele administrarse durante aproximadamente 9 a 12 meses. Se suele administrar dos veces por semana durante 2 semanas y después se suspende durante 10 días. Sin embargo, en 2 estudios se observó que el riesgo de sufrir neuropatías graves es menor, sin merma de eficacia, cuando se administra Velcade una vez por semana, por lo que muchos médicos están usando el esquema de una vez por semana.

Cuando se usa como **tratamiento de segunda línea** o en líneas posteriores, Velcade se administra en días concretos de un ciclo de 21 días (días 1, 4, 8 y 11). Se pueden administrar hasta ocho ciclos. Como en el caso del tratamiento de primera línea, muchos médicos aplican el esquema de administración una vez por semana para disminuir el riesgo de aparición de neuropatías.

La dosis y el esquema de administración de Velcade se puede modificar si la persona presenta efectos secundarios graves.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE VELCADE?

Los efectos secundarios notificados con más frecuencia con Velcade más MP son:

- Cifras bajas de células sanguíneas (**trombocitopenia, neutropenia**, anemia)
- Efectos gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, pérdida del apetito)
- Neuropatía periférica o neuralgia
- Pérdida/falta de energía
- Tos
- Insomnio
- Acumulación de líquido

Los efectos secundarios severos notificados con más frecuencia con Velcade más MP son:

- Cifras bajas de plaquetas y células sanguíneas
- Neuropatía periférica o neuralgia
- Cansancio o pérdida/falta de energía
- Neumonía
- Diarrea
- Niveles de potasio bajos.

Estos datos condujeron a que en las guías de la NCCN se recomendara decididamente Velcade-MP como opción terapéutica. El inconveniente de la combinación, no obstante, es que el riesgo de sufrir neuropatía periférica y efectos secundarios gastrointestinales es mayor. Algunos investigadores han comenzado a abordar este problema disminuyendo la dosis de Velcade. En 2 estudios recientes se ha comprobado que administrar Velcade solo una vez por semana durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento puede reducir significativamente la tasa de neuropatías periféricas.

En un intento por mejorar aún más los resultados obtenidos con Velcade-MP, los investigadores agregaron Thalomid para conformar un esquema de cuatro medicamentos. Esta combinación, conocida como VMPT, mejoró significativamente el tiempo que los pacientes permanecieron sin enfermedad (la denominada **supervivencia sin progresión**) y las tasas de respuesta generales en comparación con el esquema de Velcade-MP. En particular, las tasas de respuesta completa fueron significativamente mayores con VMPT que con Velcade-MP (38% frente a 24%). Como sucedió en otros estudios de combinaciones con Velcade, en medio del estudio la posología de Velcade se modificó a una de una administración por semana, lo que redujo significativamente la cantidad de personas que presentaron

neuropatía periférica pero sin influir en la cantidad de personas que obtuvieron un buen resultado. No obstante, debe tenerse presente el posible aumento de los efectos secundarios inherente al uso de más medicamentos.

Revlimid-dexametasona en dosis bajas

La combinación de Revlimid y dosis bajas del corticosteroide dexametasona (dex) ofrece como ventaja los escasos efectos secundarios y una mayor supervivencia en comparación con la combinación de Revlimid y dosis altas de dexametasona (que son las que se usaban tradicionalmente para el tratamiento del mieloma). Los resultados de un gran estudio de fase III indicaron que la tasa de supervivencia a 1 año obtenida con Revlimid más dexametasona en dosis bajas (96%) era mejor que la obtenida con Revlimid más dexametasona en dosis altas (87%). La combinación con dexametasona en dosis bajas se tradujo además en una tasa de efectos secundarios (35%) menor que la obtenida con el esquema de dosis altas (52%). Revlimid más dexametasona en dosis bajas es hoy en día una opción terapéutica que se recomienda para las personas con mieloma que no han recibido tratamiento y no reúnen los requisitos para el trasplante, y se usa cada vez más en ese contexto porque se tolera bien y la tasa de supervivencia a 3 años en pacientes de edad avanzada es equivalente a la lograda con Velcade-MP.

La neutropenia, las infecciones y la TVP han sido los efectos secundarios más frecuentes del esquema Revlimid-dex. En los pacientes tratados con Revlimid-dex se recomienda el uso de aspirina o de anticoagulantes para prevenir la TVP.

MP-Thalomid

La combinación MP-Thalomid (MPT) es otra que se usa a veces para tratar el mieloma. Los resultados de los estudios de fase III indican que con MP-Thalomid se obtienen mejores tasas de respuesta y supervivencia que con MP solo. Sin embargo, con MP-Thalomid los efectos secundarios fueron más frecuentes, entre ellos las cifras bajas de **glóbulos blancos** (neutropenia), la TVP, los efectos neurológicos y las infecciones. En las personas tratadas con este esquema se recomienda el uso de anticoagulantes debido al aumento del riesgo de sufrir una TVP.

MP-Revlimid

Con la combinación de MP y Revlimid también se han obtenido mejores tasas de respuesta que con MP en las personas que no cumplían los criterios para el trasplante.

Los resultados preliminares de un ensayo de fase III en el que participan 459 pacientes y en el que se compara MP-Revlimid frente a MP solo indican:

- Una tasa de respuesta del 77% para MP-Revlimid frente al 49% obtenido con MP solo
- Una tasa de respuesta completa del 18% para MP-Revlimid frente al 5% obtenido con MP solo

Para determinar el efecto de MP-Revlimid sobre la supervivencia sin progresión y la supervivencia general hacen falta más investigaciones. El tiempo transcurrido hasta la progresión fue mayor en los pacientes tratados con MP-Revlimid y mantenimiento con Revlimid que en los tratados con MP. Sin embargo, sin el mantenimiento con Revlimid, el tiempo transcurrido hasta la progresión fue parecido al obtenido con MP. (*En la página 28 figura más información sobre el tratamiento de mantenimiento.*) En un estudio posterior se compararon asimismo los resultados obtenidos con MP-Revlimid con los resultados obtenidos con el trasplante. La tasa de respuestas muy buenas (RPMB) o mejores, así como las tasas de supervivencia sin progresión y de supervivencia general a 1 año, fueron parecidas con los dos tratamientos. Sin embargo, el plazo de seguimiento es demasiado breve como para extraer conclusiones definitivas. Se está llevando a cabo un ensayo en el que se compara MP-Revlimid frente a MP-Thalomid.

Los resultados de todos esos estudios han hecho que, para los pacientes que no han recibido tratamiento, el tratamiento de referencia del mieloma sea MP más uno de los nuevos medicamentos.

¿QUÉ OPCIONES TENGO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL SI SOY CANDIDATO A TRASPLANTE?

Algunos medicamentos de quimioterapia, como el melfalán en dosis altas, pueden minar la capacidad de extraer las células madre que se usan en el trasplante autólogo. Por ese motivo, en los candidatos a tratamiento con quimioterapia en dosis altas más trasplante autólogo se suelen usar otros medicamentos para el tratamiento inicial (de inducción). La dexametasona solía usarse para el tratamiento de inducción, pero en la actualidad se usa con frecuencia, sobre todo en dosis bajas, combinada con los medicamentos más recientes.

Esquemas con Velcade

Varios esquemas con Velcade han demostrado dar buenos resultados como tratamiento de inducción previo a la quimioterapia en dosis altas y el trasplante.

Velcade-Dex

En dos grandes ensayos de fase III se constató la eficacia de Velcade en combinación con la dexametasona como tratamiento de inducción. Las tasas de respuesta obtenidas con Velcade-dex fueron mejores que las obtenidas con un esquema más antiguo denominado VAD. Fue importante comprobar que Velcade-dex era igual de eficaz en los pacientes con indicadores de mal pronóstico que en pacientes que no presentaban esos indicadores. Debido a esos resultados se considera que Velcade-dex es el tratamiento de referencia para la inducción y está recomendado en las guías de la NCCN.

Velcade-Thal-Dex

Se ha agregado Velcade a la combinación Thal-dex, que es un tratamiento que dio buenos resultados. Por ejemplo, en un gran estudio de fase III (480 pacientes), con Velcade-Thal-dex se lograron respuestas significativamente mejores antes y después del trasplante (tabla 7). También mejoró la supervivencia sin progresión tras el trasplante. Esta combinación también se recomienda en las guías de la NCCN.

Dado que tanto Velcade como Thalomid aumentan el riesgo de sufrir neuropatía periférica, el grupo de estudio francés IFM disminuyó la dosis de Velcade. En un estudio de 205 pacientes, las tasas de respuesta obtenidas con esta combinación (denominada v-Thal-dex) fueron mejores que las obtenidas con Velcade-dex solo (tabla 7).

Velcade-Revlimid-dex

La combinación de Velcade más Revlimid y dex (RVD) también ha dado resultados

prometedores. Los datos de un pequeño estudio preliminar indicaron que con esta combinación se alcanza una de las mayores tasas de respuesta observadas en personas con mieloma de diagnóstico reciente.

- El 100% de los 66 pacientes presentaron respuesta a este tratamiento y el 57% presentaron respuesta completa.
- El 95% de los pacientes seguían vivos 2 años después de haber finalizado el tratamiento

TABLA 7. RESULTADOS OBTENIDOS CON VELCADE-THAL-DEX CON LAS DOSIS TRADICIONALES Y REDUCIDAS DE VELCADE

Resultado	Estudio de fase III (480 pacientes)		Estudio 2007-02 del IFM (205 pacientes)	
	Velcade-Thal-Dex	Thal-Dex	v-Thal-dex	Velcade-dex
<i>Antes del trasplante</i>				
Respuesta completa	19%	5%	14%	12%
Respuesta completa/casi completa	26%	9%	31%	22%
Respuesta parcial muy buena o mejor	61%	28%	50%	36%
<i>Tras el trasplante</i>				
Respuesta completa	40%	31%	NI	NI
Respuesta completa/casi completa	52%	41%	60%	47%
Respuesta parcial muy buena o mejor	79%	64%	54%	66%
Supervivencia sin progresión a los 2 años	82%	73%	NR	NR
Supervivencia sin progresión a los 30 meses	76%	58%	NR	NR

NI = No se informó.

Los efectos secundarios de RVD fueron tratables, pero muchos pacientes presentaron neuropatía periférica. En la mayoría de los casos la neuropatía fue leve y en todos ellos fue reversible. Se está llevando a cabo un gran estudio estadounidense de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de RVD en comparación con Revlimid-dex para pacientes que cumplen los criterios para el tratamiento con quimioterapia en dosis altas y trasplante.

En estudios preliminares se están evaluando algunas otras combinaciones con Velcade.

Velcade-Doxil

La combinación de Velcade y Doxil (clorhidrato de doxorubicina liposomada inyectable), que está aprobada por la FDA para el tratamiento del mieloma resistente y de las recidivas del mieloma, se está evaluando actualmente como tratamiento de inducción y los resultados están siendo buenos.

- Los datos de un ensayo clínico de fase II realizado con 40 pacientes que tenían un mieloma para el cual no habían recibido tratamiento indicaron que el 43% de los pacientes tratados con Velcade, Doxil y dexametasona presentaron respuesta completa o casi completa y el 93% presentaron respuesta parcial o mejor. Los datos de este estudio también indican que la cantidad de pacientes tratados con esta combinación que presentaron

respuesta completa o mejor tras el trasplante fue mayor que la observada en los pacientes que recibieron un trasplante autólogo único o un **trasplante autólogo en tándem** pero que no fueron tratados con esta combinación.

- Los datos de un estudio de 86 pacientes que no habían recibido tratamiento para el mieloma indicaron que la administración de Velcade-Doxil-dex como tratamiento de inducción se tradujo en una tasa de respuestas completas del 21%, que aumentó al 59% tras el trasplante.

Combinaciones de cuatro medicamentos

Otras combinaciones que han dado buenos resultados en los estudios preliminares son las de cuatro medicamentos: Velcade más Revlimid, Doxil y dexametasona, y Velcade más ciclofosfamida, Revlimid y dexametasona. El problema que surge con los esquemas de cuatro medicamentos es la posibilidad de que haya más efectos secundarios, y hacen falta más estudios para determinar el balance de eficacia y tolerabilidad.

La neuropatía sigue siendo un importante efecto secundario de Velcade, pero en la mayoría de los casos mejora o desaparece al suspender el tratamiento. Otros efectos secundarios son, por ejemplo, las cifras bajas de células sanguíneas, los efectos gastrointestinales y los problemas de la piel.

Revlimid-Dex

Otra opción que se ha recomendado para el tratamiento de inducción ha sido la combinación Revlimid-dex. Debido a que una menor dosis de dexametasona haría que la opción terapéutica fuera más tolerable, sobre todo para los mayores de 65 años, los investigadores estudiaron si la dosis de dexametasona podía disminuirse sin influir en los resultados.

En un ensayo de fase III realizado con 445 pacientes que cumplían los requisitos para el trasplante se comprobó que la combinación de Revlimid más dexametasona en dosis altas se traducía en mejores tasas de respuesta, pero que esas tasas de respuesta no se traducían en una mejor supervivencia general. De hecho, las tasas de supervivencia general a 1 año y a 2 años obtenida con Revlimid más dexametasona en dosis bajas fueron

mejores (96% frente a 87% para la supervivencia a 1 año y 87% frente a 75% para la supervivencia a 2 años).

Además, en un análisis de 411 pacientes tratados en la Clínica Mayo se observó que Revlimid-dex era mejor que Thal-dex. En ese estudio se comprobó que con Rev-dex se obtenían mejores tasas de respuesta y que el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor y la supervivencia general eran mayores (tabla 8). Para confirmar estos resultados hace falta un ensayo aleatorizado.

La neutropenia, las infecciones y la TVP han sido los efectos secundarios más frecuentes del esquema Revlimid-dex. En los pacientes tratados con Revlimid-dex se recomienda el uso de aspirina o de anticoagulantes para prevenir la TVP.

TABLA 8. COMPARACIÓN DE REVLIMID-DEX Y THAL-DEX COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN: ANÁLISIS DE 411 PACIENTES TRATADOS EN LA CLÍNICA MAYO

Resultado	Revlimid-Dex	Thal-Dex
Respuesta parcial muy buena o mejor	34%	12%
Respuesta parcial o mejor	80%	61%
Tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor	27 meses	17 meses

REVLIMID (LENALIDOMIDA)

¿QUÉ ES REVLIMID?

Revlimid pertenece a un grupo de medicamentos denominado inmunomoduladores. Es parecido a Thalomid desde el punto de vista químico, pero es más potente y tiene efectos secundarios diferentes. Revlimid está aprobado para su uso en combinación con dexametasona (dex) para el tratamiento de personas con mieloma que han recibido al menos un tratamiento anterior.

¿CÓMO SE TOMA REVLIMID?

Revlimid se presenta en cápsulas de diferentes dosis. La dosis inicial recomendada de Revlimid es 25 mg/día tomados en los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días. La administración continúa o se modifica en función de los datos clínicos y de laboratorio.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE REVLIMID?

Los efectos secundarios notificados con más frecuencia con Revlimid-dex son:

- Efectos gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas)
- Cansancio, pérdida/falta de energía
- Insomnio
- Calambres musculares
- Cifras bajas de células sanguíneas (neutropenia, anemia)
- Fiebre, dolor de cabeza, mareos
- Acumulación de líquido
- Falta de aliento
- Temblores

Los efectos secundarios graves notificados con más frecuencia con Revlimid-dex son:

- Cifras bajas de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia)
- Hiperglucemia
- TVP
- Cansancio
- Neumonía

En los estudios se ha visto que con el tratamiento con Revlimid-dex se presentan más eventos coagulatorios (p. ej., TVP y embolias pulmonares) que con placebo-dex, por lo que en las personas tratadas con esta combinación se recomienda el uso de aspirina o de un anticoagulante.

Revlimid puede minar la capacidad de obtener células madre para el trasplante, por lo que se recomienda que dichas células se extraigan antes de administrar Revlimid por tiempos prolongados.

Revlimid puede causar defectos congénitos y las mujeres embarazadas no deben tomarlo. Solo se puede obtener en el marco de un programa especial de acceso restringido llamado RevAssist®.

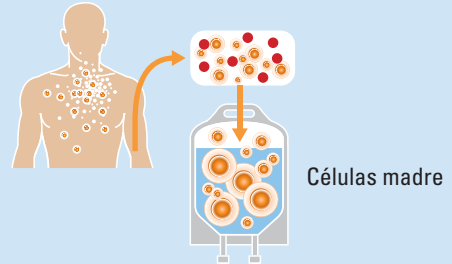
ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL PARA EL MIELOMA

Como se comentó, existen muchos esquemas tanto para los candidatos al trasplante como para los que no son candidatos al trasplante. La mayoría de los esquemas nuevos no han sido comparados aún entre sí de forma que se puedan hacer recomendaciones claras sobre qué esquema debe recibir cada paciente. La elección del esquema depende de muchos factores, como por ejemplo las manifestaciones iniciales del propio mieloma, la disponibilidad de medicamentos, la comodidad, el riesgo previsto de efectos secundarios y lo bien que el médico tratante conozca el esquema administrado. En general, todos los esquemas comentados suponen avances excelentes en el tratamiento del mieloma, y los pacientes deben saber que si un esquema deja de funcionar se puede usar otro. Hoy en día se dispone de muchas opciones y los tratamientos no cesan de mejorar.

Figura 2. Trasplante de células madre

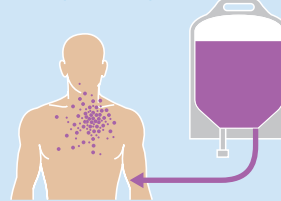
1. Extracción

Para el trasplante de células madre, a la persona que padece el mieloma (o a un donante) se le extraen células madre de sangre periférica tras un tratamiento con factores de crecimiento, con o sin quimioterapia.



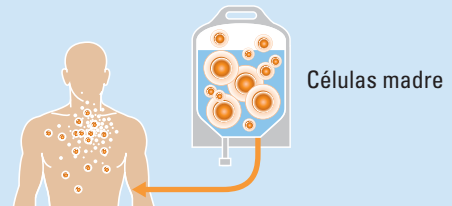
2. Quimioterapia en dosis altas

Las células se procesan en el laboratorio, se congelan y se conservan hasta su utilización. Se administra a la persona una quimioterapia en dosis altas.



3. Infusión

A continuación se descongelan las células madre y se le inyectan a la persona que padece el mieloma.



Las células madre trasplantadas comienzan a producir células sanguíneas nuevas.

¿QUÉ ES LA QUIMIOTERAPIA EN DOSIS ALTAS Y EL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE?

La quimioterapia en dosis altas (generalmente melfalán) más trasplante de células madre es una estrategia terapéutica que, para muchos pacientes, supone la oportunidad de lograr una remisión duradera de la enfermedad. Esta quimioterapia, aunque mata las células de mieloma con más eficacia que la quimioterapia convencional, también destruye las células normales formadoras de sangre que hay en la médula ósea. El trasplante de células madre repone esas importantes células (figura 2).

Las células madre suelen estar en la médula ósea y la sangre periférica (es decir, la sangre de las arterias o las venas). En los pacientes con mieloma, la práctica totalidad de los trasplantes se obtienen actualmente de la sangre periférica y se los denomina trasplantes de **células madre de sangre periférica**.

A menudo se administran factores de crecimiento para ayudar a estimular el crecimiento de las células madre y que pueda extraerse una cantidad suficiente. A este proceso de estimular el crecimiento de las células madre se lo denomina **movilización**. Recientemente, la FDA aprobó un nuevo medicamento llamado Mozobil® (plerixafor inyectable, de Genzyme) para su uso en combinación con factores de crecimiento con el fin de

potenciar aún más la movilización de las células madre.

Los trasplantes de células madre se clasifican en función de la procedencia de dichas células:

- Los trasplantes autólogos consisten administrar tres o cuatro ciclos de tratamiento inicial a la persona que padece el mieloma (para reducir la cantidad de células de mieloma) y a continuación extraerle células madre. Los trasplantes autólogos son los procedimientos de trasplante más frecuentes en los pacientes con mieloma.
- Los **trasplantes alógenos** implican la extracción de células madre a un donante (por lo general un pariente de la persona con mieloma) y la infusión de dichas células a la persona después de la administración de dosis altas de una quimioterapia. Este tipo de trasplante es poco frecuente hoy en día debido a que, aunque tiene efectos beneficiosos, el riesgo de que surjan complicaciones es elevado. El **minitrasplante alógeno (no mieloablativo)** es una forma modificada de trasplante alógeno en la que se intenta conservar el efecto beneficioso de los trasplantes alógenos y al mismo tiempo hacerlos más seguros.

En la tabla que figura a continuación se resume la información relativa a esos trasplantes y a otros que se están investigando en los ensayos clínicos.

Entre los posibles efectos secundarios de la quimioterapia en dosis altas y el trasplante figuran las náuseas, los vómitos, la diarrea, la **mucositis** (inflamación del revestimiento del tubo digestivo), el cansancio y los daños orgánicos, sobre todo en el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. Además, debido a que la quimioterapia en

dosis altas ataca a las células cancerosas pero también a células sanas capaces de luchar contra las enfermedades, los trasplantes de células madre conllevan un aumento del riesgo de contraer infecciones.

¿TENDRÉ QUE RECIBIR TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO?

Los investigadores siguen intentando determinar cuál es la mejor estrategia terapéutica una vez finalizado el tratamiento de primera línea o después del tratamiento de inducción y el

TABLA 9. TRASPLANTES QUE SE REALIZAN EN PERSONAS CON MIELOMA

Tipo	Descripción
Autólogo	<ul style="list-style-type: none"> • Es el tipo más usado para el mieloma
Autólogo en tándem (doble)	<ul style="list-style-type: none"> • Dos trasplantes autólogos que se realizan habitualmente con 6 meses de diferencia • En general, el segundo trasplante solo es beneficioso si con el primero no se logra una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena • Aumento de los efectos secundarios con respecto al trasplante único • Se usa cada vez menos debido al aumento del uso de los nuevos medicamentos para el tratamiento de inducción y las mejores tasas de respuesta obtenidas
Alógeno	<ul style="list-style-type: none"> • Se hacen pocos debido al alto riesgo de aparición de complicaciones, como por ejemplo las infecciones y la enfermedad del injerto contra el hospedador (EIH)
Minitransplante (no mieloablativo)	<ul style="list-style-type: none"> • Han sustituido en gran medida a los trasplantes alógenos • Se usa una quimioterapia en dosis moderadamente altas que no destruyen por completo la médula ósea • Se pueden realizar solos o después de un trasplante autólogo • Hasta que se tengan más resultados a largo plazo, es mejor realizarlos en el marco de un ensayo clínico

trasplante. Dado que el mieloma no tiene cura, reaparecerá incluso en quienes inicialmente hayan presentado una respuesta completa al tratamiento. El objetivo general del tratamiento de mantenimiento es hacer que la respuesta dure lo máximo posible para así aumentar la supervivencia.

Los resultados de los estudios indican ahora que el tratamiento de mantenimiento podría ayudar a mantener el mieloma en remisión después del trasplante. En dos grandes ensayos —uno realizado en los Estados Unidos (568 pacientes) y otro realizado en Francia (614 pacientes)— se comprobó que Revlimid brinda beneficios importantes como tratamiento de mantenimiento.

- En el estudio estadounidense, el porcentaje de pacientes que presentaron progresión de la enfermedad (o que fallecieron) al cabo de 1 año fue menor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento que en el grupo que recibió un placebo (14% frente a 28%).
- En el ensayo francés, el porcentaje de pacientes que permanecía sin progresión de la enfermedad a los tres años del trasplante fue casi el doble entre los pacientes tratados con Revlimid con respecto a los tratados con un placebo (68% frente a 35%).

En ambos estudios se observaron con frecuencia cifras bajas de células sanguíneas en los pacientes que recibieron el tratamiento de mantenimiento con Revlimid, y con Revlimid se observaron también más efectos secundarios que con el placebo.

Es demasiado pronto como para determinar si el tratamiento de mantenimiento mejora la supervivencia general, pero los resultados han hecho que los investigadores incluyan el tratamiento de mantenimiento en muchos estudios recientes de tratamiento de primera línea. Es asimismo probable que los resultados animen a más médicos a comentar con sus pacientes los beneficios y riesgos del tratamiento de mantenimiento.

Los investigadores están evaluando también otros esquemas para el tratamiento de mantenimiento, como por ejemplo el de Thalomid (solo o en combinación con dexametasona o prednisona) o el de Velcade (solo o con Thalomid). Los resultados de algunos de esos estudios apuntan a que el tratamiento de mantenimiento podría mejorar la evolución tanto en los trasplantados como en quienes no han recibido un trasplante.

¿QUÉ OPCIONES TENGO PARA EL TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA?

Si el mieloma no responde al tratamiento inicial (de primera línea) o si recidiva en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento inicial, se considera que es un mieloma resistente al tratamiento. Por ello es improbable que la enfermedad responda al mismo tratamiento y es posible que como tratamiento de segunda línea se use otra opción terapéutica. Si la recidiva se produce más de 6 meses después de terminar el tratamiento inicial, se puede repetir este o se puede administrar otro esquema que se use habitualmente como tratamiento inicial.

Se cuenta con muchos tratamientos para el **mieloma resistente** y muchos otros medicamentos nuevos están en investigación. Entre las opciones que hay para el mieloma resistente figuran las siguientes:

- Diversos medicamentos aprobados, como Revlimid-dex, Velcade (con o sin dexametasona), Velcade-Doxil, Thal-dex y quimioterapias convencionales como el melfalán y la ciclofosfamida.
- Diversos esquemas politerapéuticos publicados de tratamientos novedosos, con o sin esteroides y/o quimioterapia, como por ejemplo Velcade-Revlimid-dex.

- Trasplante de células madre (si es posible).
- Participación en ensayo clínico.

Revlimid-Dex

La aprobación de Revlimid por la FDA en combinación con dexametasona para el mieloma resistente se basó en los resultados de dos ensayos de fase III en los que Revlimid-dex se comparó con placebo-dex en 705 personas con mieloma que habían recibido al menos un tratamiento anterior. En personas con mieloma resistente, Revlimid aumentó significativamente el tiempo durante el cual los pacientes permanecieron sin mieloma y prolongó el tiempo transcurrido hasta la progresión (tabla 10). La tasa de respuesta general obtenida con Revlimid-dex fue superior al 60%, más del doble de la obtenida con placebo-dex.

Los efectos secundarios más frecuentes que se observaron con Revlimid-dex comparado con placebo-dex fueron el estreñimiento, los calambres musculares, la diarrea, la neutropenia y la anemia. Los efectos secundarios graves fueron sobre todo hematológicos y las personas tratadas con Revlimid-dex presentaron más riesgo de sufrir eventos tromboticos (TVP y embolias pulmonares) que los tratados con placebo-dex. El riesgo de TVP también aumentó para las personas tratadas con Revlimid-dex que además recibían eritropoyetina.

Velcade

Velcade es una opción terapéutica aprobada por la FDA para el mieloma. Los resultados de un ensayo de fase III en pacientes con mieloma resistente indican que con Velcade se obtuvo una prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión, una mayor tasa de respuestas y mayor supervivencia en comparación con la dexametasona en dosis altas. Los pacientes con factores de mal pronóstico también se beneficiaron de Velcade. Los pacientes tratados con Velcade presentaron más efectos gastrointestinales, neuropatías, cifras bajas de células sanguíneas y disminuciones pasajeras reversibles de la cifra de plaquetas. Aunque Velcade se puede usar por sí solo en el tratamiento del mieloma resistente, se suele usar más en combinación con dexametasona y con otros medicamentos.

Velcade-Doxil

Doxil está aprobado para su uso junto con Velcade en personas que ya hayan sido tratadas con medicamentos distintos de Velcade. La aprobación se basó en los resultados provisionales de un ensayo de fase III que indicó que, en comparación con Velcade solo, agregar Doxil al esquema habitual con Velcade reducía el riesgo de progresión de la enfermedad y prolongaba la duración de la respuesta en personas con mieloma resistente. Con la combinación se consiguió asimismo una supervivencia más prolongada. Los patrones de efectos secundarios que aparecieron en el estudio estuvieron en consonancia con los efectos secundarios típicos de los medicamentos administrados por separado. Los efectos secundarios graves más frecuentes que se observaron con la combinación fueron las cifras bajas de plaquetas y de glóbulos blancos.

TABLA 10. ENSAYOS DE FASE III CON REVLIMID: ANÁLISIS DE LOS DATOS DE SEGUIMIENTO COMBINADOS

Variable	Revlimid-dex (N = 353)	Placebo-dex (N = 351)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP)	11.1 meses	4.6 meses
Tasa de respuesta general (TRG)	61%	22%
Respuesta completa (RC)	15%	2%
Mediana de la supervivencia sin progresión (SSP)	10.9 meses	4.6 meses
Supervivencia general (SG) a 1 año	82%	75%

DOXIL

(CLORHIDRATO DE DOXORUBICINA LIPOSOMADO INYECTABLE)

¿QUÉ ES DOXIL?

Doxil es un medicamento de quimioterapia formado por doxorubicina encerrada en liposomas, que son una especie de burbuja de grasa que libera lentamente el medicamento y podría reducir su toxicidad. Doxil está aprobado para su uso junto con Velcade en personas con mieloma que ya hayan sido tratadas con medicamentos distintos de Velcade.

¿CÓMO SE ADMINISTRA DOXIL?

Doxil se administra por vía intravenosa. Cuando se usa en combinación con Velcade, la dosis recomendada de Doxil es de 30 mg/m² administrados durante 1 hora una vez cada tres semanas (en el día 4). El tratamiento con Velcade-Doxil puede mantenerse durante un máximo de ocho ciclos. Si aparecen efectos secundarios se puede disminuir la dosis de cualquiera de los medicamentos o de ambos.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE DOXIL?

Los efectos secundarios notificados con más frecuencia con Velcade-Doxil son:

- Efectos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento)
- Cifras bajas de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia)
- Neuropatía periférica
- Cansancio, pérdida/falta de energía
- Fiebre
- Llagas en la boca
- Sarpullido

Los efectos secundarios severos notificados con más frecuencia con Velcade-Doxil son:

- Cifras bajas de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia)
- Cansancio, pérdida/falta de energía
- Diarrea
- Neuropatía periférica
- **Síndrome palmoplantar**

Otros esquemas con Velcade

Velcade sigue siendo objeto de evaluación en ensayos clínicos en los que se combina con otros medicamentos, como por ejemplo Thalomid, dexametasona, Revlimid y Doxil; con medicamentos de quimioterapia convencionales, como por ejemplo melfalán, ciclofosfamida y doxorubicina; y con tratamientos que van surgiendo para el mieloma resistente. Por ejemplo, en un ensayo de fase II se comprobó que la combinación Velcade-Revlimid-dex era muy eficaz. El 84% de los pacientes respondieron al tratamiento y el 26% presentaron respuesta completa o casi completa.

Otros esquemas de quimioterapia para el tratamiento de segunda línea

En el tratamiento del mieloma resistente se usan diversos medicamentos y combinaciones de quimioterapia. Además se están investigando en ensayos clínicos varios tratamientos en combinación, muchos de ellos con medicamentos más recientes y novedosos, para su uso en este contexto.

¿QUÉ TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS SE USAN PARA EL MIELOMA?

Los tratamientos sintomáticos abordan los síntomas y complicaciones de la enfermedad y se usan junto con otros tratamientos si hacen falta. Entre los tratamientos sintomáticos más empleados para el mieloma figuran los siguientes:

- Bisfosfonatos y otros medicamentos para tratar las alteraciones óseas
- Factores de crecimiento
- Antibióticos
- Inmunoglobulina intravenosa
- Intervenciones ortopédicas
- **Plasmaféresis**
- Medidas de control del dolor

Bisfosfonatos y otros medicamentos para tratar las alteraciones óseas

Los bisfosfonatos son medicamentos que ayudan a evitar que empeoren las alteraciones óseas del mieloma, disminuyen el dolor óseo y reducen la probabilidad de sufrir fracturas. Dos medicamentos de esta clase, el pamidronato (Aredia®) y el ácido zoledrónico (Zometa®, de Novartis), cuentan hoy en día con aprobación para el tratamiento de las complicaciones óseas en las personas con mieloma, así como para el tratamiento de las metástasis óseas y la hipercalcemia causada por el cáncer. Zometa y el pamidronato tienen la misma eficacia a la hora de disminuir las complicaciones esqueléticas del mieloma. Sin embargo, Zometa es más cómodo porque su tiempo de infusión es menor.

Otra ventaja de Zometa es que podría tener cierta actividad contra el melanoma. En un gran ensayo de fase III realizado en el Reino Unido, Zometa mejoró significativamente la supervivencia general en comparación con otro bisfosfonato que no está a la venta en los Estados Unidos (50 meses frente a 44.5 meses). El efecto beneficioso de Zometa sobre la supervivencia general no pudo explicarse únicamente por sus efectos óseos, lo que suscita la posibilidad de que el medicamento tenga otros efectos favorables contra el mieloma.

Dado que los bisfosfonatos pueden alterar la función renal, se recomienda que las personas con insuficiencia renal leve o moderada sean tratadas con dosis reducidas de Zometa al comenzar el tratamiento. Para las personas con insuficiencia renal severa se recomienda el pamidronato.

Algunos estudios indican que el uso prolongado de bisfosfonatos podría conllevar daños en la mandíbula denominados osteonecrosis, y que este riesgo podría ser mayor con Zometa. En las personas con mieloma tratadas con bisfosfonatos se recomiendan medidas para mantener la salud de la boca (véase la columna lateral). En casos de osteonecrosis severos se puede plantear la suspensión temporal o definitiva de los bisfosfonatos. Una reciente guía clínica recomienda suspender los bisfosfonatos a los dos años en aquellas personas que presenten respuesta o enfermedad estable. Además se están evaluando en ensayos clínicos pautas de bisfosfonatos con administración menos frecuente.

Otro medicamento prometedor para el tratamiento de las alteraciones óseas es Prolia™ (denosumab, de Amgen). Prolia, que no es un bisfosfonato, es un medicamento novedoso aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Este medicamento se comparó con Zometa en un ensayo de fase III en el que participaron 1756 personas con mieloma. En las tratadas con Prolia, el tiempo transcurrido hasta un evento esquelético o una radioterapia por alteraciones óseas fue mayor que en las personas tratadas con Zometa (19 meses frente a 14 meses). Además, con Prolia hubo una tasa menor de eventos esqueléticos (31% frente a 36%). Las tasas de efectos secundarios de los dos grupos de tratamiento fueron parecidas.

Factores de crecimiento

En el mieloma se usan diversos factores de crecimiento. Por ejemplo, a ciertas personas que debido al tratamiento presentan anemia moderada o severa (hemoglobina <10 g/dl) se les puede administrar eritropoyetina (por ejemplo, Procrit® [epoetina alfa, de Ortho Biotech]) o un producto análogo llamado Aranesp® (darbepoetina alfa, de Amgen®) para ayudar a su médula ósea a producir más glóbulos rojos. El uso conjunto de esos medicamentos con ciertos tratamientos para el mieloma, como Thalomid o Revlimid, puede estar contraindicado debido al mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

¿CÓMO PUEDO MANTENER MI BOCA SANA DURANTE EL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS?

- Hágase todas las intervenciones dentales importantes antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos
- Mantenga una buena higiene oral
- Visite periódicamente al dentista
- Dígale al dentista que está tomando bisfosfonatos
- Elija un tratamiento conservador para sus problemas dentales (opte por las estrategias menos invasivas)
- Informe a su médico cuando tenga problemas dentales o necesite alguna intervención dental

A las personas que tienen cifras bajas de glóbulos blancos (debido a su enfermedad, a la quimioterapia o a tratamientos como la combinación Revlimid-dex) y las que están tardando en recuperarse de la quimioterapia en dosis altas y el trasplante de células madre se les pueden administrar unos factores de crecimiento conocidos como **factores estimulantes de colonias**. Estos medicamentos estimulan la producción de glóbulos blancos que combaten las infecciones. Algunos ejemplos son Neupogen® (filgrastim, de Amgen®), Neulasta® (pegfilgrastim, de Amgen®) y Leukine® (sargramostim, de Berlex®).

Mantener en niveles adecuados las cifras de glóbulos blancos y prevenir las infecciones puede ayudar a las personas con mieloma a seguir recibiendo la quimioterapia según la posología prevista, lo que ayuda a garantizar que obtengan el máximo beneficio de su tratamiento. Después de la quimioterapia en dosis altas y el trasplante de células madre, los factores estimulantes de colonias ayudan a aumentar las cifras de glóbulos blancos, a disminuir las infecciones y la necesidad de usar antibióticos y a acortar las estancias hospitalarias.

Otro factor de crecimiento aprobado para usarse en personas con mieloma es Kepí bance® (palifermina, de Amgen). La

palifermina está indicada para disminuir la aparición y la duración de la mucositis oral severa en personas con cánceres hematológicos sometidas a quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante de células madre. La mucositis oral, que se debe a que la quimioterapia y/o la radioterapia dañan las células que revisten la boca y la garganta, es un trastorno doloroso que puede hacer que el paciente tenga dificultades para comer y beber y puede causar infecciones.

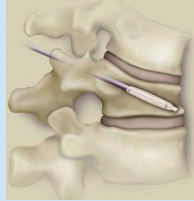
Intervenciones ortopédicas

Para ayudar a controlar el dolor o conservar la función o la movilidad pueden hacer falta intervenciones ortopédicas, como por ejemplo la fisioterapia, el entablillado de huesos para evitar o tratar fracturas o las intervenciones quirúrgicas para reparar fracturas por compresión de la columna vertebral. Para reforzar las vértebras se usan dos intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas: la **vertebroplastia** y la **cifoplastia con balón**. La vertebroplastia consiste en inyectar una sustancia parecida al cemento para reforzar la vértebra. La cifoplastia con balón consiste en insertar un globo hinchable para restablecer la altura de la vértebra comprimida y a continuación inyectar un cemento óseo para mantenerla en esa altura (figura 3). Al estabilizar las vértebras afectadas, estas intervenciones ayudan a aliviar el dolor y a mejorar la función y la calidad de vida de las personas con mieloma.

Figura 3. Cifoplastia con balón

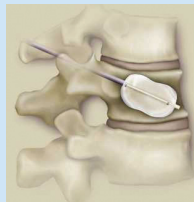
1.

Durante la cifoplastia con balón, a través de un tubo diminuto se insertan dos globos en la vértebra colapsada (aquí se muestra solo un globo). La incisión es de aproximadamente 1 cm de longitud.



2.

Los globos se inflan para intentar elevar la vértebra colapsada y volver a ponerla en su posición normal.



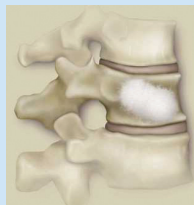
3.

Se desinflan los globos y se retiran. La cavidad se llena con cemento óseo para sostener el hueso circundante e impedir que vuelva a caerse.



4.

El cemento óseo forma una férula interna que mantiene la vértebra en su lugar.



¿CÓMO PUEDO ENCONTRAR UN ENSAYO CLÍNICO?

Los ensayos clínicos ayudan a encontrar nuevos tratamientos para las enfermedades. La participación en ellos es muy importante. Todos los participantes reciben el tratamiento que se está estudiando para el mieloma múltiple o el mejor tratamiento habitual disponible.

A las personas que se inscriben en los ensayos clínicos se las somete a una vigilancia estrecha y tienen la oportunidad de beneficiarse de los tratamientos más recientes. Sin embargo, es importante saber que los tratamientos nuevos podrían ser más eficaces que las opciones terapéuticas habituales, pero también podrían ser equivalentes o ser menos eficaces. Además podrían tener efectos secundarios imprevistos.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en centros oncológicos, hospitales, clínicas o consultorios médicos. Antes de que la persona se inscriba se le explicarán todos los detalles del tratamiento y es imprescindible que dé su consentimiento para participar. Recuerde que puede retirarse de un ensayo clínico en cualquier momento.

Los ensayos clínicos se clasifican por fases, cada una de las cuales tiene un objetivo distinto (tabla 11). Los resultados de los ensayos clínicos le sirven a la FDA para aprobar tratamientos seguros, eficaces y que han demostrado ser mejores que los tratamientos habituales disponibles.

TABLA 11. FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Fase	Tamaño (número de participantes)	Objetivo	Duración aproximada ^a
I	Pequeño (15-30)	Confirman la seguridad y la dosis y determinan cómo se absorbe el medicamento y cómo actúa en el organismo	1 año
II	Mediano (de 30 a 100)	Evalúan la eficacia y la seguridad	1-2 años
III	Grande (de 100 a más de 1000)	Comparan la eficacia y la seguridad frente al tratamiento habitual	De 2 a 4 años

^aA veces los ensayos finalizan antes o superan esta duración aproximada.

El *Patient Navigator Program* de la MMRF está pensado para emparejar a las personas con los ensayos clínicos adecuados. Para aprovechar este programa, usted (o su cuidador o familiar) debe llenar un sencillo cuestionario por internet. Otra opción es llamar al 866.603.MMCT (6628), donde podrá hablar con un especialista en ensayos clínicos que le hará algunas preguntas y le comentará los ensayos clínicos adecuados para usted. El especialista también podrá ayudarle a inscribirse en un ensayo si usted lo decide. Consulte a su médico las dudas que tenga sobre opciones concretas de ensayos y tratamientos.

Enlaces: Información de ensayos clínicos

Patient Navigator Program de la MMRF

www.myelomaterials.org

Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.

www.cancer.gov

Lista de ensayos clínicos de CenterWatch

www.centerwatch.com

¿CUÁLES SON ALGUNOS DE LOS TRATAMIENTOS PROMETEDORES QUE SE ESTÁN PROBANDO EN ENSAYOS CLÍNICOS?

Hay varios tratamientos nuevos para el mieloma con mecanismos de acción novedosos que están en diferentes etapas de desarrollo preclínico y clínico. Estos medicamentos actúan de diversas formas contra el mieloma y muchos de ellos carecen de los efectos secundarios habituales que se observan con los medicamentos convencionales contra el cáncer. Sin embargo, la disponibilidad de algunos de ellos podría estar restringida a personas en fases concretas de la enfermedad, y no carecen de sus propios efectos secundarios.

En la tabla 12 se indican algunos de los tratamientos prometedores que están siendo objeto de ensayos clínicos.

Enlace web: Tratamientos en desarrollo

Si desea información más detallada sobre estos y otros tratamientos, consulte la página web de la MMRF (www.themmrp.org) o www.clinicaltrials.gov.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

En este folleto le hemos presentado muchas opciones terapéuticas para el mieloma múltiple. Su médico puede darle más información sobre los tratamientos que más le convienen a usted. La inscripción en un ensayo clínico podría conllevar más opciones. Su médico podrá determinar qué ensayos resultan adecuados y se están llevando a cabo en su área.

La investigación en el campo del mieloma continúa y se están estudiando muchos tratamientos nuevos y prometedores que nos están acercando a una cura. Su médico y la MMRF le podrán ayudar a obtener más información.

TABLA 12. TRATAMIENTOS EN DESARROLLO PARA EL MIELOMA QUE ESTÁN EN ENSAYOS CLÍNICOS

Fase	Nombre	Empresa
Fase III	Aplidina (plitidepsina)	PharmaMar
	Carfilzomib (PR-171)	Onyx Pharmaceuticals
	Panobinostat (LBH589)	Novartis
	Perifosina (KRX-0401)	Keryx
	Zolinza® (vorinostat, suberoilánilida del ácido hidroxámico, SAHA)	Merck
Fase II	CNTO 328	Centocor Ortho Biotech
	Elotuzumab (HuLuc63)	Facet Biotech/Bristol-Myers Squibb
	Pomalidomida (CC-4047)	Celgene Corporation

BIBLIOGRAFÍA

American Cancer Society. Multiple myeloma. Consultado el 4 de octubre de 2010. Publicado en: <http://www.cancer.org>.

Anderson KC, Weller S, Lonial A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM): Final results of a multicenter Phase I/II study [resumen]. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):8016.

Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma [resumen]. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):8018.

Bladé J, Samson D, Reece D, et al on behalf of the Myeloma Subcommittee of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplant), Chronic Leukaemia Working Party and the Myeloma Working Committee of the IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry), and ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry). *Br J Haematol*. 1998;102(5):1115-1123.

Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. A Phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomibthalidomide- dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: superior clinical outcomes with VTD compared to TD [resumen]. *Blood*. 2009;114:351.

Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(3):323-341.

Durie BGM, Harousseau J-L, San Miguel JS, et al on behalf of the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-1473.

Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial) [resumen]. *Blood*. 2009;114:131.

Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010;115:1343-1350.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420.

Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. High complete and very good partial response rates with bortezomib-dexamethasone as induction prior to ASCT in newly diagnosed patients with high-risk myeloma: results of the IFM2005-01 Phase III trial [resumen]. *Blood*. 2009;114:353.

Jakubowiak AJ, Reece DE, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: updated results of Phase I/II MMRC trial [resumen]. *Blood*. 2009;114:132.

Kumar S, Flinn IW, Hari PN, et al. Novel three- and four-drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center, randomized Phase II EVOLUTION study [resumen]. *Blood*. 2009;114:127.

Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009;114(9):1729-1735.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2464-2472.

Mateos M-V, Oriol A, Martinez J, et al. A prospective, multicenter, randomized, trial of bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus bortezomib/prednisone (VP) in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years [resumen]. *Blood*. 2009;114:3.

McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104 [resumen]. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):8017.

Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study [resumen]. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):8014.

National Cancer Institute. PDQ®. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. Treatment. Patient version. November 18, 2009. Consultado el 4 de octubre de 2010. Publicado en: <http://www.cancer.gov>.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. v.1.2011. [Para solicitar un ejemplar gratuito, envíe un correo electrónico a la Red Integral Nacional contra el Cáncer, CDROM@nccn.org.]

Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) followed by maintenance with bortezomib and thalidomide for initial treatment of elderly multiple myeloma patients [resumen]. *Blood*. 2009;114:128.

Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107-3114.

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29-37.

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.

Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(9):1405-1412.

Las marcas comerciales son propiedad de sus respectivos titulares.

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. S. Vincent Rajkumar por su contribución a este folleto.

GLOSARIO

Albumina Proteína importante presente en la sangre. El nivel de albúmina de una persona puede dar cierta información sobre su estado general de salud y nutrición.

Anemia Disminución de la cifra de glóbulos rojos de la sangre.

Anticuerpo Proteína producida por los plasmocitos que ayuda a proteger al organismo frente a infecciones y enfermedades. También se denomina inmunoglobulina (Ig).

Anticoagulante Medicamento que impide que la sangre se coagule.

Antiemético Medicamento que evita o alivia las náuseas y los vómitos.

Bisfosfonato Tipo de medicamento que se usa para tratar la osteoporosis y las alteraciones óseas en personas con cáncer. Los bisfosfonatos actúan inhibiendo la actividad de las células destructoras del hueso (osteoclastos).

Calcio Mineral importante para la formación del hueso. Aparecen niveles sanguíneos elevados cuando se destruye hueso.

Célula madre de sangre periférica

Célula madre que está en la circulación sanguínea.

Célula madre hematopoyética Célula progenitora que crece y se divide para formar glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se encuentra sobre todo en la médula ósea, pero también en sangre periférica. (Las células madre hematopoyéticas son diferentes a las células madre embrionarias.) Véase también *trasplante de células madre*.

Cifoplastia con balón Intervención que se usa para tratar las fracturas vertebrales por compresión y en la cual se inserta un globo en la vértebra comprimida y se infla para elevar la parte caída. La cavidad se llena con cemento óseo para estabilizar la fractura y mantener la altura restablecida.

Corticosteroide Clase de medicamentos potentes con efectos antiinflamatorios, inmunodepresores y antitumorales. La dexametasona y prednisona son ejemplos de corticosteroides.

Enfermedad del injerto contra el hospedador (EIH) Complicación de los trasplantes alogénicos que aparece porque las células inmunitarias del donante reconocen las células del receptor como ajenas y las atacan.

Eritropoyetina Factor de crecimiento que estimula a la médula ósea para que produzca glóbulos rojos.

Factor de crecimiento Sustancia que estimula a las células para que se multipliquen.

Factor estimulante de colonias Factor de crecimiento que estimula a la médula ósea para que produzca glóbulos blancos.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) Estado precanceroso y asintomático caracterizado por la presencia de proteína M en el suero o la orina. Puede evolucionar a mieloma.

Glóbulo blanco Uno de los principales tipos de células de la sangre. Combaten las infecciones y a las células cancerosas formando parte del sistema inmunitario. Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco. También se denomina leucocito.

Hematológico Relativo a la sangre.

Hemoglobina Sustancia de los glóbulos rojos responsable del transporte del oxígeno.

Hipercalcemia Trastorno caracterizado por niveles sanguíneos de calcio elevados debido al aumento de la destrucción de hueso.

Inmunolectroforesis Técnica sensible capaz de detectar cantidades residuales de proteína M.

Inmunoglobulina (Ig) Proteína producida por los plasmocitos que ayuda a proteger al organismo frente a infecciones y enfermedades. También denominada anticuerpo.

Lesión osteolítica Punto blando de un hueso en el cual ha quedado destruido el tejido óseo. En las radiografías normales del hueso, la lesión se ve como un hoyo.

Maligno/a Canceroso, que no para de dividirse.

Mediana Tipo de promedio que se calcula seleccionando el valor central de todos los valores (por encima y por debajo de la mediana queda la misma cantidad de valores). Por ejemplo, una mediana de supervivencia de cinco años no significa que los pacientes vayan a vivir cinco años, sino que el 50% de los pacientes vivirán más de cinco años y el 50% menos de cinco años.

Médula ósea Tejido suave y esponjoso presente en el centro de muchos huesos y en el cual se producen las células sanguíneas.

Microglobulina beta 2 (M-β₂) Proteína que se encuentra normalmente en la superficie de diversas células del organismo. En personas con trastornos inflamatorios y en ciertos trastornos linfocitarios, como el mieloma, aparecen niveles sanguíneos elevados.

Mieloma resistente Aquel que no responde al tratamiento.

Minitrasplante alógeno (no mieloablativo) Forma modificada del trasplante alógeno en el cual se administra quimioterapia en dosis moderadamente altas. Se intenta retener los efectos beneficiosos de los trasplantes alógenos y al mismo tiempo hacerlos más seguros.

Movilización Proceso de estimular el crecimiento de las células madre para garantizar que se pueda obtener una cantidad de ellas suficiente para el trasplante.

Mucositis Inflamación de las membranas mucosas que revisten el tubo digestivo. Es un efecto secundario frecuente y doloroso de la quimioterapia y de la radioterapia, y puede causar llagas e infecciones.

Neuropatía Trastorno de los nervios que puede generar sensaciones anómalas, disminución de la sensibilidad y sensación de ardor u hormigueos. Cuando se ven afectados las manos y los pies se denomina neuropatía periférica.

Neutropenia Cantidad de neutrófilos inferior a la normal. Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco que actúa destruyendo bacterias.

Osteopenia Estado de densidad ósea disminuida.

Osteoporosis Pérdida generalizada de hueso que suele asociarse con la edad avanzada pero que también puede presentarse en el mieloma.

Plasmáfesis Procedimiento en el que se le extrae la sangre a la persona con mieloma; se retira el plasma que contiene el exceso de proteína M y las células se reinfunden a la persona junto con un líquido de reposición. La plasmáfesis puede demorar o evitar la insuficiencia renal en las personas con mieloma.

Plasmocito Célula inmunitaria secretora de anticuerpos que se forma a partir de un linfocito B.

Plasmocitoma Tumor aislado formado por plasmocitos malignos que aparece en el hueso o las partes blandas. En los pacientes con plasmocitoma puede desarrollarse un mieloma.

Proporción de cadenas ligeras libres

Proporción de los niveles de los dos tipos de cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa y lambda) que hay normalmente en el suero. Las proporciones anómalas apuntan a la existencia de células de mieloma.

Proteína de Bence Jones Proteína pequeña (de cadena ligera) producida por las células de mieloma.

Proteína monoclonal (M) Anticuerpo (inmunoglobulina) anómalo que se halla en grandes cantidades en la sangre y la orina de las personas con mieloma.

Proteosoma Complejo de enzimas que participa en la regulación de la función y el crecimiento celular descomponiendo proteínas de la célula una vez que han realizado su función, lo que permite que diversos procesos celulares prosigan en forma ordenada.

Quimioterapia El uso de medicamentos para matar células cancerosas que se dividen rápidamente.

Radioterapia Uso de radiación de gran energía para dañar las células cancerosas y evitar que crezcan. A veces se usa para aliviar un dolor incontrolado y en casos de riesgo inminente de fractura ósea o de compresión de la médula espinal.

Recidiva Reaparición o progresión de la enfermedad.

Remisión Desaparición completa o parcial de los signos y síntomas del cáncer (es decir, cuando el cáncer está bajo control). Se puede usar como sinónimo de "respuesta".

Síndrome palmoplantar Trastorno cutáneo consistente en sensaciones de hormigueo o quemazón, enrojecimiento, descamación, inflamación, ampollas o llagas en las palmas de las manos o las plantas de los pies. La eritrodisestesia palmoplantar es un efecto secundario frecuente de ciertos tipos de quimioterapia, como por ejemplo la doxorubicina y la doxorubicina liposómica.

Supervivencia sin progresión (SSP)

Tiempo durante el tratamiento o después de él en el cual la persona no tiene la enfermedad.

Trasplante alógeno Trasplante de células madre en el cual las células se obtienen de otra persona.

Trasplante autólogo Trasplante de células madre en el que las células se obtienen de la misma persona a la cual se trata.

Trasplante autólogo en tándem

Trasplante de células madre en el cual una persona recibe en un plazo de seis meses dos trasplantes autólogos programados.

Trasplante de células madre

Procedimiento terapéutico en el cual se extraen células madre de la médula ósea o de la sangre periférica, se conservan y se inyectan a una persona después de haberle administrado una quimioterapia en dosis altas. El objetivo es reestablecer la producción de células sanguíneas.

Tratamiento de inducción Tratamiento que se usa en un primer paso para reducir el tamaño del tumor y para evaluar la respuesta a medicamentos y a otros agentes terapéuticos.

Tratamiento de primera línea El tratamiento inicial que se administra.

Tratamiento de segunda línea

Tratamiento que se administra tras el fracaso del tratamiento de primera línea (mieloma resistente) o después de una recidiva de la enfermedad.

Trombocitopenia Disminución de la cantidad de plaquetas (pequeños fragmentos celulares de la sangre que la ayudan a coagularse).

Trombosis venosa profunda (TVP)

Trastorno en el que se forma un coágulo sanguíneo en una de las venas profundas del cuerpo, por lo general en las piernas o la parte inferior del abdomen.

Vertebroplastia Intervención empleada para tratar fracturas vertebrales por compresión y en el cual se inyecta cemento óseo en las vértebras afectadas para estabilizarlas.