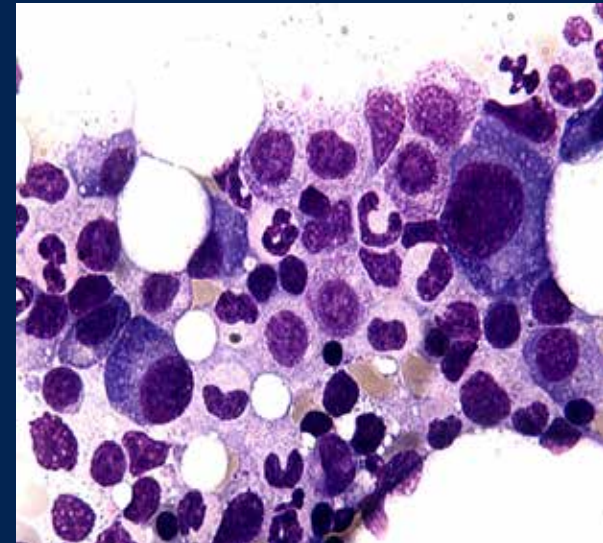
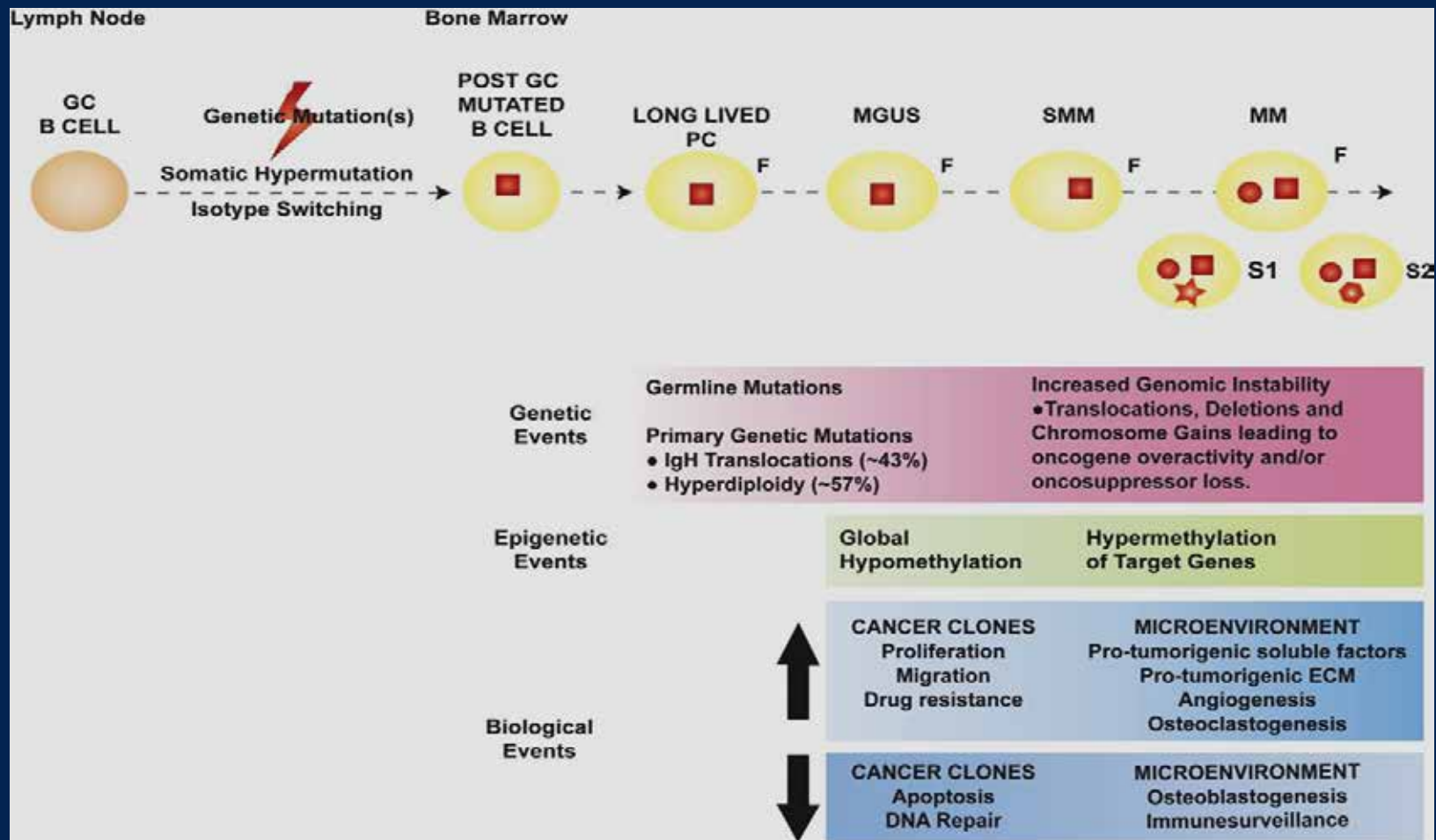


Mieloma múltiple: casos manejados en Hospital Clínico de la Universidad de Chile

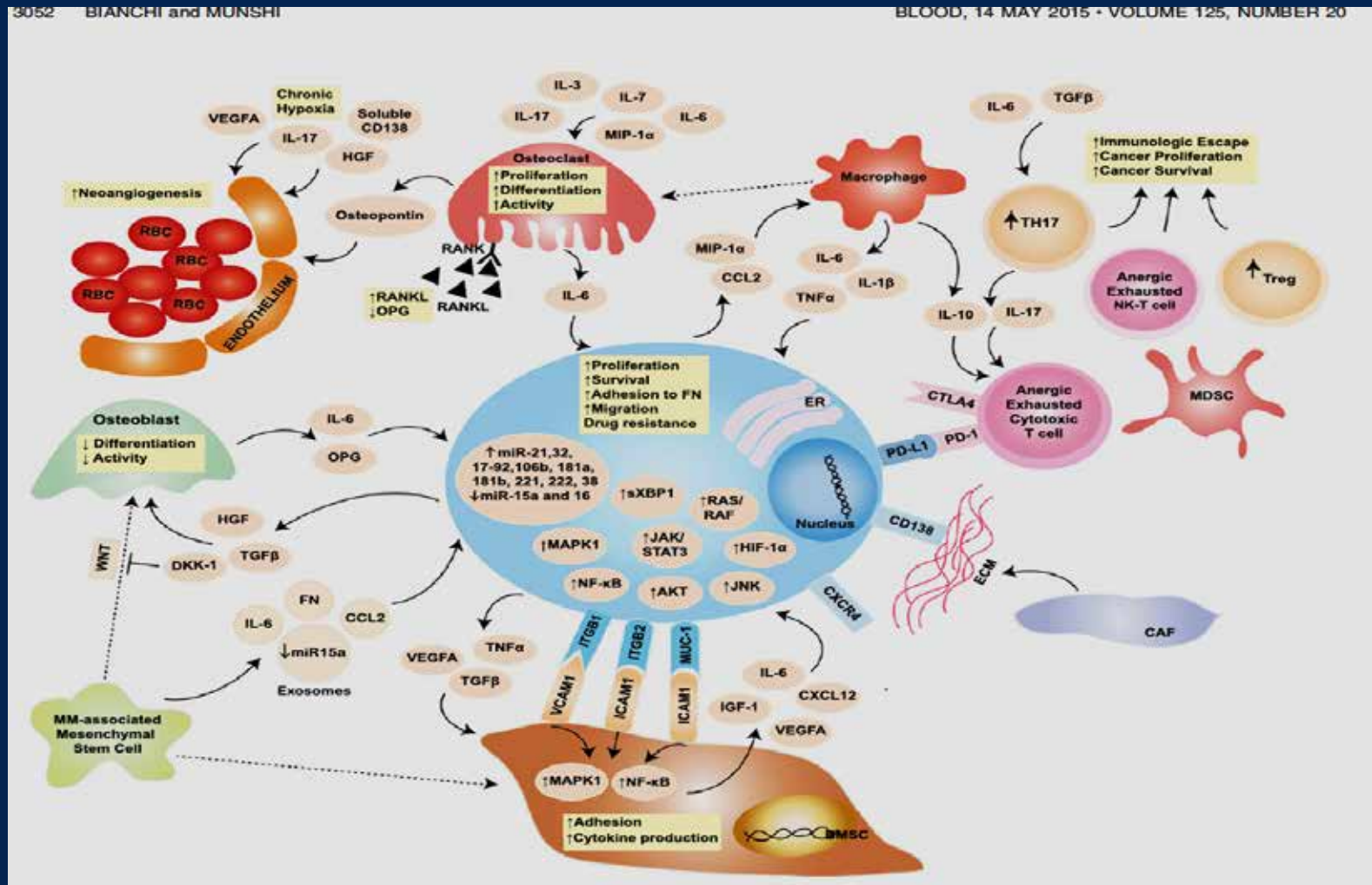
Dra María Soledad Urquieta
Becada Hematología
HCUCH



Patogénesis del Mieloma Múltiple



Rol de la médula ósea como nicho en patogénesis del MM.



Epidemiología.

- Incidencia a nivel mundial 1% de los cánceres.
- 13% neoplasias hematológicas.
- Edad promedio presentación 70 años.

Epidemiología.

- La frecuencia de presentación según edad es:
 - menores de 65 años 35%,
 - entre 65 y 74 años 28%,
 - mayores de 75 años 37%.
- La incidencia en Chile es de 2,9 casos/100.000 habitantes en hombres y de 2,5 en la mujer.

Epidemiología.

- **Pronóstico es variable.**
- **En una serie de 245 pacientes tratados en 6 centros nacionales entre los años 1998 a 2002, la sobrevida a 5 años fue de 23% y un 20% de los pacientes fallecieron antes de 6 meses luego del diagnóstico (*).**
- **En los últimos años con la aparición de nuevas drogas el pronóstico de pacientes ha mejorado.**

_Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevivencia. Rev Med Chil 2007; 135:1111-1117.

Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smoldering multiple myeloma

Definition of multiple myeloma

Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ of biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma* and any one or more of the following myeloma-defining events:

- Evidence of end-organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
 - Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min[¶] or serum creatinine >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - Anemia: hemoglobin value of >20 g/L below the lower limit of normal, or a hemoglobin value <100 g/L
 - Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT^Δ
- Any one or more of the following biomarkers of malignancy:
 - Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$
 - Involved:uninvolved serum free light chain ratio[◇] ≥ 100
 - >1 focal lesions on MRI studies[§]

Etapificación y factores pronósticos

Clasificación Durie y Salmon(1975)

- **Etapa I** Todas las características deben estar presentes:
 - El nivel de hemoglobina > 10 g/dL.
 - Las radiografías óseas normales o muestran una sola área de daño óseo.
 - Los niveles de calcio en la sangre menos de 12 mg/dL.
 - Sólo hay una cantidad de inmunoglobulina monoclonal relativamente pequeña en la sangre u orina.

Etapa II Las características son entre las etapas I y III.

- **Etapa III** Una o más de las siguientes características deben estar presentes:
 - Nivel de hemoglobina < 8.5 g/dL.
 - Alto nivel de calcio en la sangre (> 12 mg/dL).
 - Tres o más áreas de destrucción ósea.
 - Grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal en la sangre u orina.
 - A : creat < 2 y B creat > 2 .

Sistema de Etapificación Internacional(ISS)

- Etapa I : Beta 2 mcg <3,5 mg/dl
albúmina >0=3,5g/dl
Sobrevivida
62 meses.
- Etapa II : Beta 2 mcg <3,5 mg/dl o
• albúmina <3,5g/dl
• O Beta 2 mcg 3,5 -5,5 mg/dl
• 44 meses.
- Etapa III : Beta 2 mcg >5,5 mg/dl
29 meses.

ISS modificado

Table 1. Standard Risk Factors for MM and the R-ISS

Prognostic Factor	Criteria
ISS stage	
I	Serum β_2 -microglobulin < 3.5 mg/L, serum albumin $\geq$ 3.5 g/dL
II	Not ISS stage I or III
III	Serum β_2 -microglobulin $\geq$ 5.5 mg/L
CA by iFISH	
High risk	Presence of del(17p) and/or translocation t(4;14) and/or translocation t(14;16)
Standard risk	No high-risk CA
LDH	
Normal	Serum LDH < the upper limit of normal
High	Serum LDH > the upper limit of normal
A new model for risk stratification for MM	
R-ISS stage	
I	ISS stage I and standard-risk CA by iFISH and normal LDH
II	Not R-ISS stage I or III
III	ISS stage III and either high-risk CA by iFISH or high LDH

Abbreviations: CA, chromosomal abnormalities; iFISH, interphase fluorescent in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System.

Terapia

- Introducción de nuevas drogas ha mejorado la sobrevida en pacientes con MM.
- Protocolo CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) en pacientes no tratados previamente y candidatos a trasplante ha demostrado alta tasa de respuesta (98% ORR).
- Toxicidad aceptable.

ORIGINAL ARTICLE

CyBorD induction therapy in clinical practice

N Areethamsirikul, E Masih-Khan, C-M Chu, V Jimenez-Zepeda, DE Reece, S Trudel, V Kukreti, R Tiedemann and C Chen

Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) is a highly active three-drug induction regimen for untreated transplant-eligible multiple myeloma patients. Although CyBorD has been evaluated only in the phase 2 setting in a limited number of patients, its high efficacy and ease of administration have led to its widespread use. Given that clinical trial efficacy can overestimate real-life effectiveness, we reviewed our institutional experience with 109 newly diagnosed patients who were treated with CyBorD in a non-clinical trial setting. After a median of four cycles, overall response rate (ORR) and very good partial response rate or better ($\geq$ VGPR) were 95 and 66%, respectively, comparable to phase 2 studies of CyBorD and other three/four-drug induction regimens. All patients subsequently underwent successful stem cell collection and upgraded responses to ORR 98% and $\geq$ VGPR 79% post transplant. At a median follow-up of 19.8 months after diagnosis, the 2-year OS probability was 95.3% (95%CI: 89–98). The presence of concurrent plasmacytoma at diagnosis was the only prognostic factor predicting poorer survival (HR = 5.56; 95%CI: 0.92–33.74; $P = 0.03$). CyBorD was well-tolerated, with no severe peripheral neuropathy and minimal hematologic toxicity. Therefore, CyBorD is a convenient, well-tolerated, highly effective induction regimen in preparation for autologous SCT in real-life clinical practice.

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 375–379; doi:10.1038/bmt.2014.288; published online 19 January 2015

Table 1. Baseline characteristics (*n* = 109)

	Number of patients (%) 58 (37–71)
<i>Age, median (range)</i>	
<i>Gender</i>	
Male	65 (60)
Female	44 (40)
<i>International staging system^a</i>	
I	31 (33)
II	24 (26)
III	39 (21)
<i>Myeloma subtypes</i>	
IgG	58 (53)
IgA	21 (19)
IgD	2 (2)
Light chain only	25 (23)
Non-secretory	3 (3)
<i>Laboratory values at diagnosis, median (range)</i>	
Hemoglobin, g/L	108 (27–155)
White blood cell, $\times 10^9/L$	6.0 (2.1–32)
Platelet, $\times 10^9/L$	241 (22–651)
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	88 (44–832)
Serum creatinine $\geq 177 \mu\text{mol/L}$	19 (17%) ^b
Beta2 microglobulin, mg/L	3.8 (0.9–25)
<i>FISH cytogenetics^c</i>	
del 13q	28 (32)
del 17p	10 (11)
t(4;14)	2 (2)
t(14;16)	4 (7)
<i>Plasmacytoma at diagnosis</i>	21 (19)
Paraspinal	10 (48)
Bone	7 (33)
Lymph node	3 (14)
Nasopharynx	1 (5)
Plasma cell leukemia	5 (5)

^a*n* = 94 patients. ^bIncluding two patients on regular hemodialysis. ^cdel 13q, del 17p and t(4;14) were tested in 88 patients; t(14;16) was tested in 54 patients.

Table 2. Efficacy and toxicity compared to historical phase 2 data

<i>Response</i>	<i>Reeder et al.⁷ (n = 33)</i>	<i>Reeder et al.⁸ (n = 30)</i>	<i>Our data (n = 108)</i>
ORR	88%	93%	95%
≥ VGPR	61%	60%	66%
<i>After four cycles</i>	<i>(n = 28)</i>	<i>(n = 27)</i>	<i>(n = 102)</i>
ORR	96%	93%	95%
≥ VGPR	71%	63%	68%
<i>After auto-SCT</i>	<i>(n = 23)</i>	—	<i>(n = 102)</i>
ORR	100%	—	98%
≥ VGPR	74%	—	79%

Abbreviations: *n* = number of patients; ORR = overall response; VGPR = very good partial response.

Table 3. Treatment responses for high risk patients compared to historical phase 2 data

<i>Risk category</i>	<i>Frequency (%)</i>	<i>ORR (%)</i>	<i>≥ VGPR (%)</i>	<i>Reeder et al.⁷</i>		
				<i>Frequency (%)</i>	<i>ORR (%)</i>	<i>≥ VGPR (%)</i>
del 17p	10/88 (11)	10/10 (100)	7/10 (70)	4/31 (13)	3/4 (75)	2/4 (50)
t(4;14)	2/88 (2)	2/2 (100)	2/2 (100)	6/33 (18)	5/6 (83)	3/6 (50)
t(14;16)	4/54 (7)	4/4 (100)	3/4 (75)	—	—	—
ISS stage III	39/94 (41)	39/39 (100)	28/39 (72)	10/33 (30)	8/10 (80)	6/10 (60)
PCL	5/109 (5)	5/5 (100)	3/5 (60)	—	—	—
EMP	21/109 (19)	18/20 (90)	11/20 (55)	—	—	—
RI	19/109 (17)	19/19 (100)	13/19 (68)	—	—	—

Abbreviations: del = deletion; EMP = extramedullary plasmacytoma; ISS = international staging system; ORR = overall response rate; PCL = plasma cell leukemia; RI = renal impairment; VPGR = very good partial response.

Table 6. Comparison amongst commonly used three- and four-drug induction regimens

<i>Regimen</i>	<i>N</i>	<i>After induction</i>		<i>After ASCT</i>	
		<i>ORR (%)</i>	<i>≥ VGPR (%)</i>	<i>ORR (%)</i>	<i>≥ VGPR (%)</i>
PAD[11]	413	78	42	88	62
VTD[3]	236	93	62	93	79
VRD[9]	66	100	67	—	—
CRD[13]	53	85	47	—	—
VDR[12]	42	85	51	—	—
VDCR[12]	48	80	33	—	—
VTDC[16]	49	96	69	100	82
CyBorD	109	95	66	98	78

Abbreviations: CyBorD = Cy-bortezomib-dexamethasone; CRD = Cylenalidomide-dexamethasone; *n* = number of patients; PAD = bortezomib-doxorubicin-dexamethasone; VDR = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; VDCR = bortezomib-dexamethasone-Cy-lenalidomide; VTDC = bortezomib-thalidomide-dexamethasone-Cy.

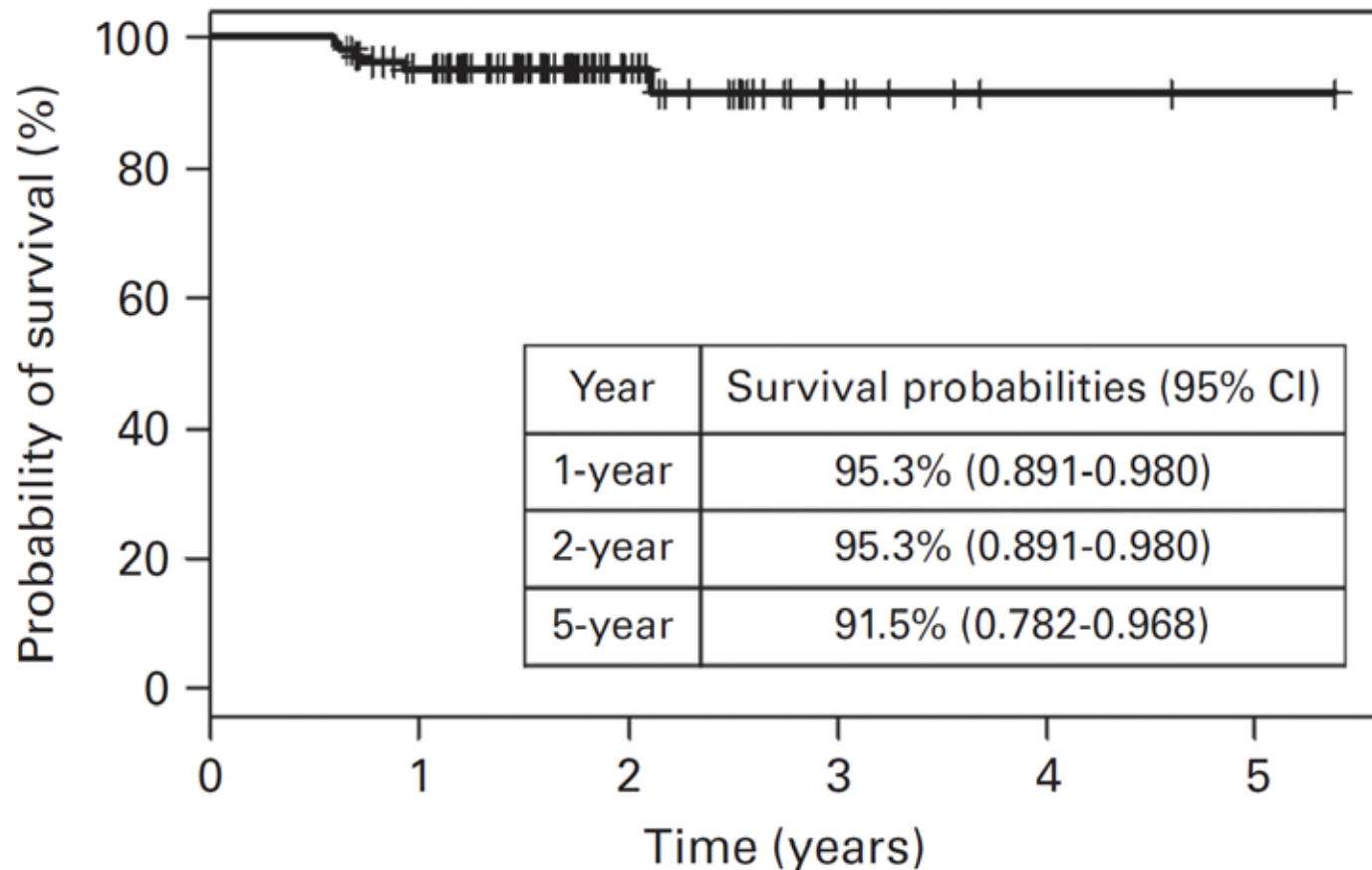


Figure 1. Kaplan–Meier OS curve for all 109 patients with probability of OS at 1, 2 and 5 years.

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN PRIMERA LÍNEA CON PROTOCOLO “CYBORD”. EXPERIENCIA DE 4 AÑOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

**Gazitúa R* Conte G, Figueroa G,
Bustamante R, Briones JL**

Pacientes y Métodos

- Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre Enero de 2012 y Septiembre de 2015 en quienes recibieron CyBorD como terapia de primera línea .

Resultados.

- En el período analizado, se diagnosticaron 73 pacientes con MM.
- 16 pacientes recibieron terapia de primera línea con protocolo CyBorD (21,9%).

Resultados (16 pacientes).

Tabla 1

N° pacientes (%)

• Edad, promedio, rango.	• 58,9 (46-69).
• Género	
• Masculino:	• 12(75%).
• Femenino:	• 4(25%).
• ISS	
• I	• 4(25%).
• II	• 4(25%).
• III	• 6(37.5%).
	• 2 no se consigna(12,5%)

Resultados.

Tabla 1

N° pacientes(%).

- | | |
|--------------------|-------------|
| • Subtipos de MM | |
| • IgG | • 8(50) |
| • IgA | • 5(31,25). |
| • IgD | • 0 |
| • Cadenas livianas | • 3(18,75) |
| • No secretor | • 0 |

Resultados.

- Las manifestaciones más frecuentes al diagnóstico fueron enfermedad ósea y anemia con 8 y 5 pacientes respectivamente.
- 15 pacientes completaron el protocolo (4 ciclos), de estos, todos obtuvieron algún nivel de respuesta: 8 Remisión completa y 8 Respuesta parcial .

Resultados.

- . El promedio de reducción de paraproteína fue de 92.5% (Rango 68-100%) y en 4 de 6 pacientes se normalizó el cociente de cadenas libres kappa/lambda al término del protocolo.
- 6 Pacientes fueron elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, logrando en todos los casos una recolección exitosa.

-

-

Resultados.

- Dentro de las complicaciones :
- Polineuropatía fue la más frecuente afectando a 4 pacientes y determinando la disminución en dosis de bortezomib.
- Otros eventos adversos reportados fueron hiperglicemia y diarrea.
- No se presentaron eventos tromboembólicos ni trombocitopenia.

Conclusiones.

- El protocolo CyBorD es un protocolo de alta eficacia en el tratamiento del mieloma.
- Presenta un buen perfil de seguridad que permite realizar de forma exitosa el trasplante autólogo de progenitores situándose como una alternativa de primera línea.

TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA EN MIELOMA MULTIPLE

EXPERIENCIA 1999-2015
HOSPITAL CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE

Material y Métodos

- **Revisión retrospectiva de los registros clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de MM tratados con altas dosis de melfalán y TAMO.**
- **Se registraron características demográficas y clínicas, tratamientos realizados, complicaciones, evolución intrahospitalaria, respuesta (IMWG, Leukemia 2006;20:1467) y evolución post trasplante**

Resultados

- Total de pacientes: 48
- 1 TAMO: 40 pacientes
- 2 TAMO: 8 pacientes (5 en tándem, 3 en recaída).
- Promedio de edad al diagnóstico: 52 años (37-68).

Resultados

Tabla. Características demográficas y clínicas

Característica	n	%
Número de pacientes	48	
Hombres / Mujeres	27 / 21	
Edad promedio (rango)	52,1	(37-68)
Paraproteína		
IgG	28	
IgA	10	
Cadenas Livianas	10	
D&S		
I / II / III	6 / 27 / 15	
ISS		
1 / 2 / 3	12 / 16 / 15	

Resultados

Tabla. Protocolos de quimioterapia utilizados

QMT inducción (n=48)	n	%
VAD x 3-4	29	
VAD + otro esquema	5	
Talidomida + dexametasona	4	
CyBorD	6	
VD/VTD	3	
LD	1	
QMT mieloablative (n=48)		
Melfalan 200 mg/m2	46	
Melfalan 140 mg/m2	2	

Resultados

Tabla. Evolución Intrahospitalaria

Característica

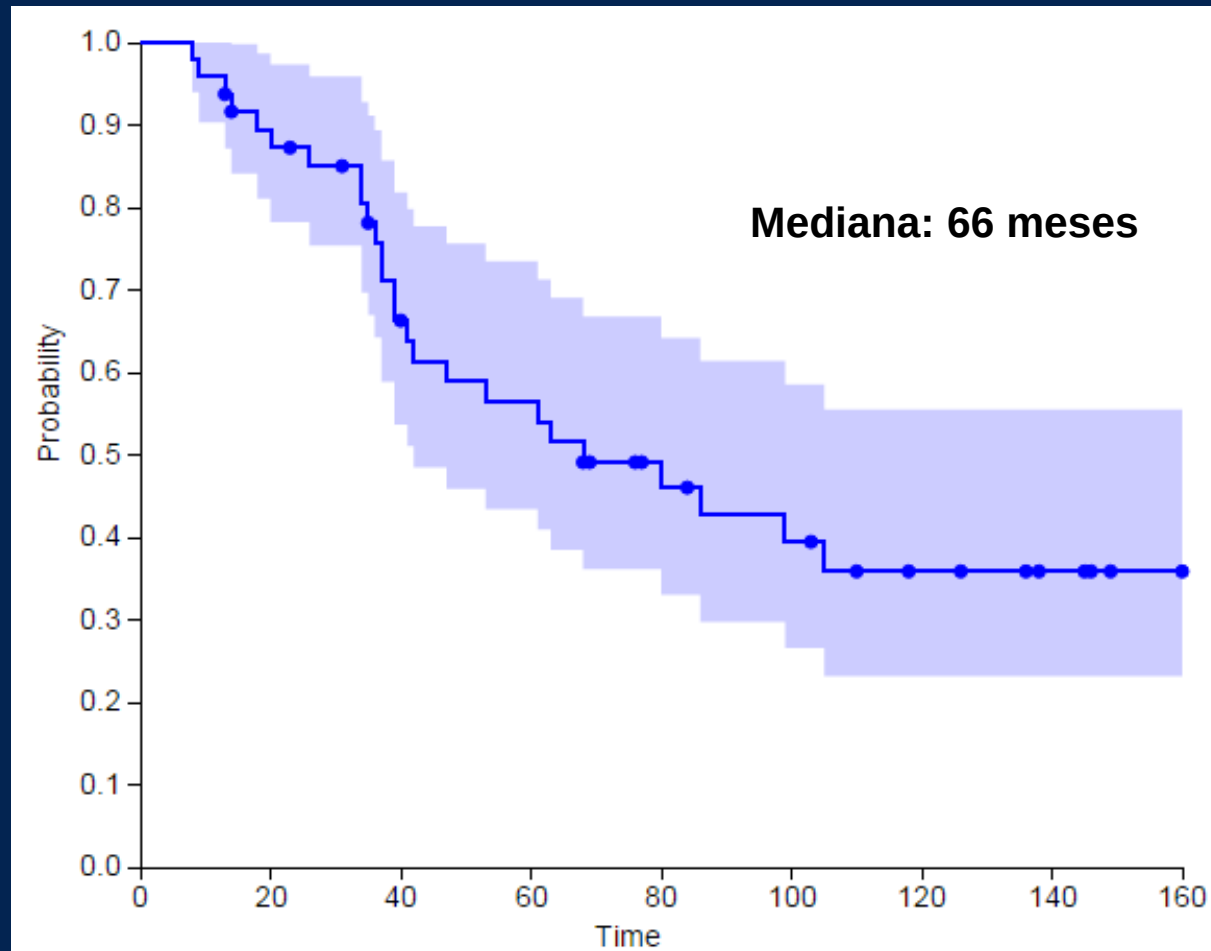
Dosis CD34	x10 ⁶ /k	3,9 (0,8 – 8,6)
Estadía	mediana (rango)	29 días (14 – 86)
Toxicidad (grado 3-4)		n (%)
Neutropenia < 500	mediana (rango)	11 días (5 – 18)
Neutropenia febril		36 (75%)
Mucositis G3-4		26 (48%)
Bacteremia		14 (29%)
Shock séptico		3 (6%)
Mortalidad		1 (2%)

Resultados

Respuesta	n	%
RC	11	23
VGPR	14	29
RP	21	44
No R	2	4

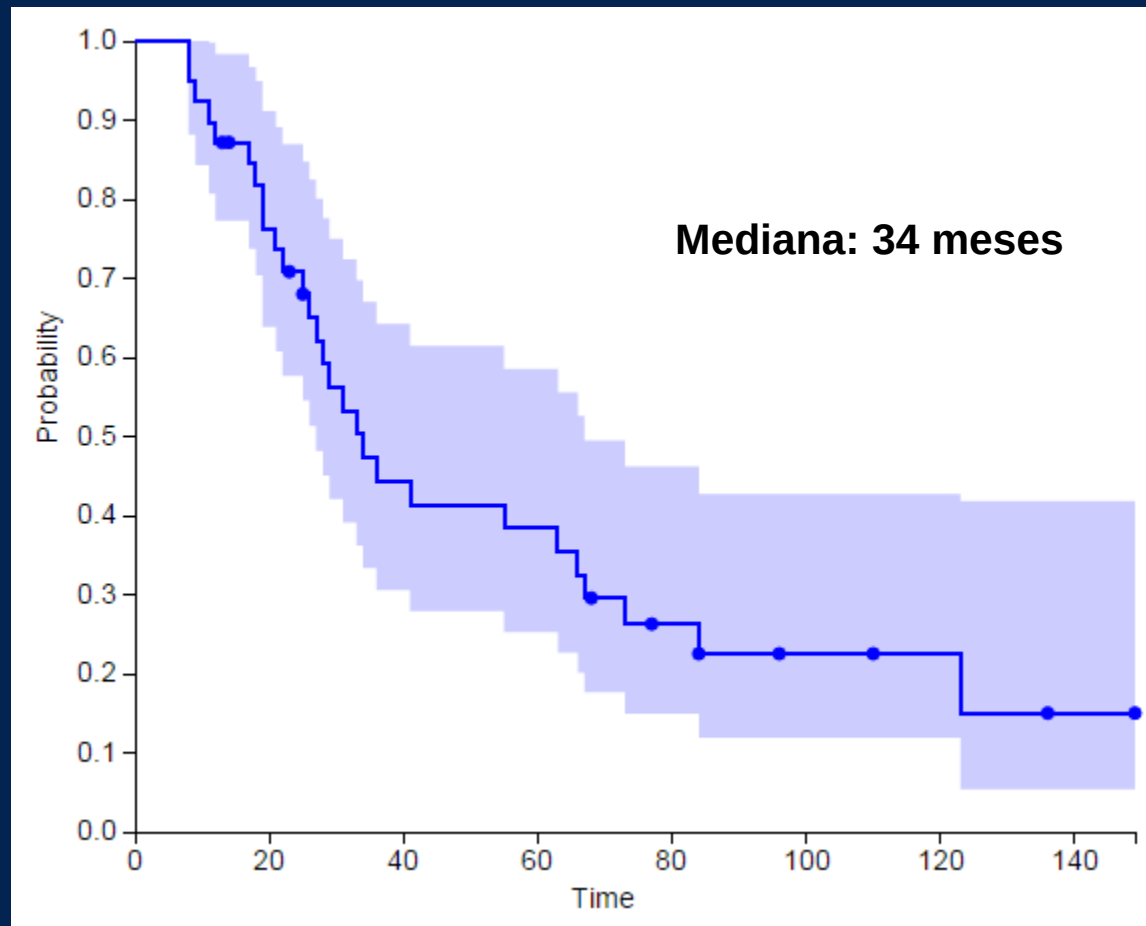
Resultados

Sobrevida global



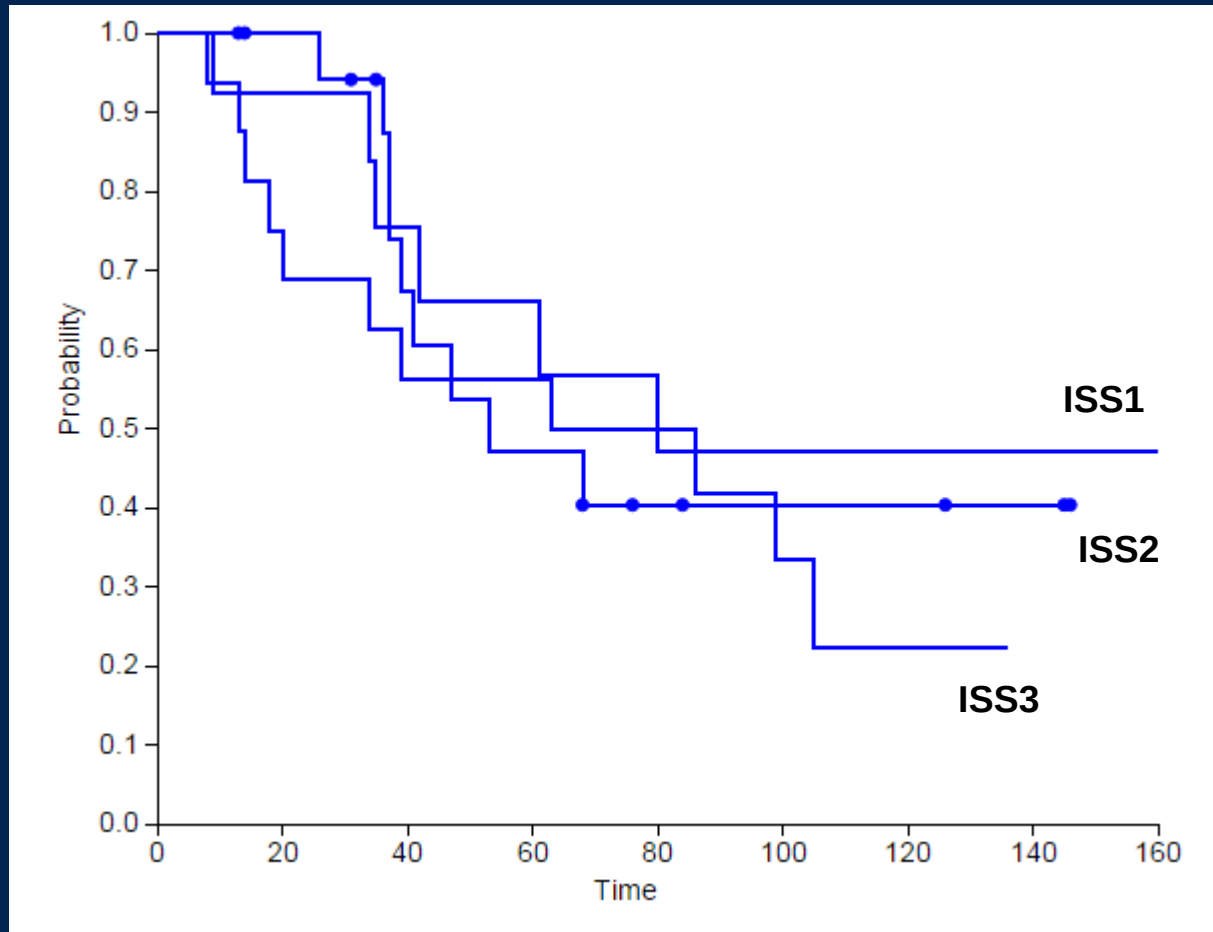
Resultados

Sobrevida libre de progresion



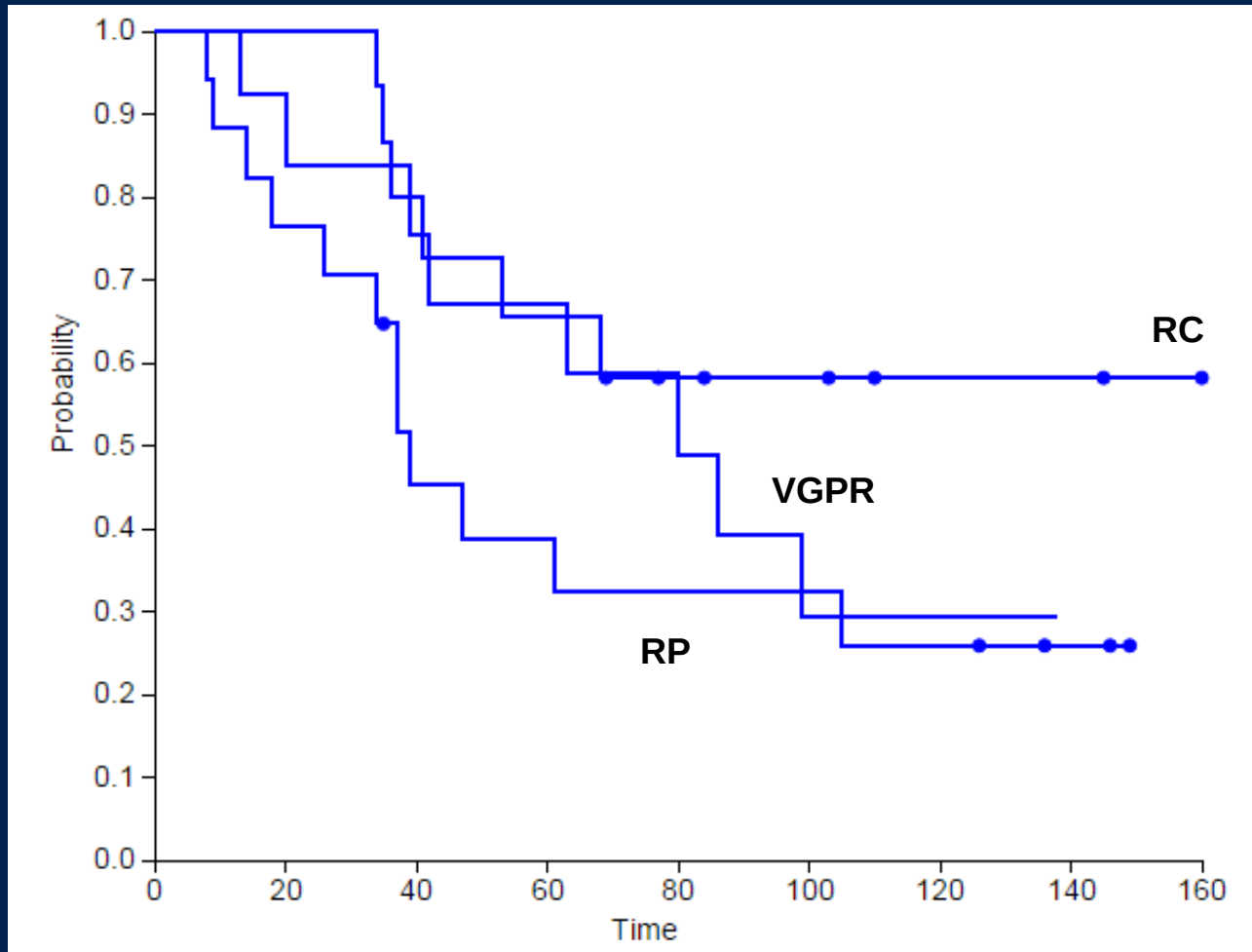
Resultados

Sobrevida global según ISS



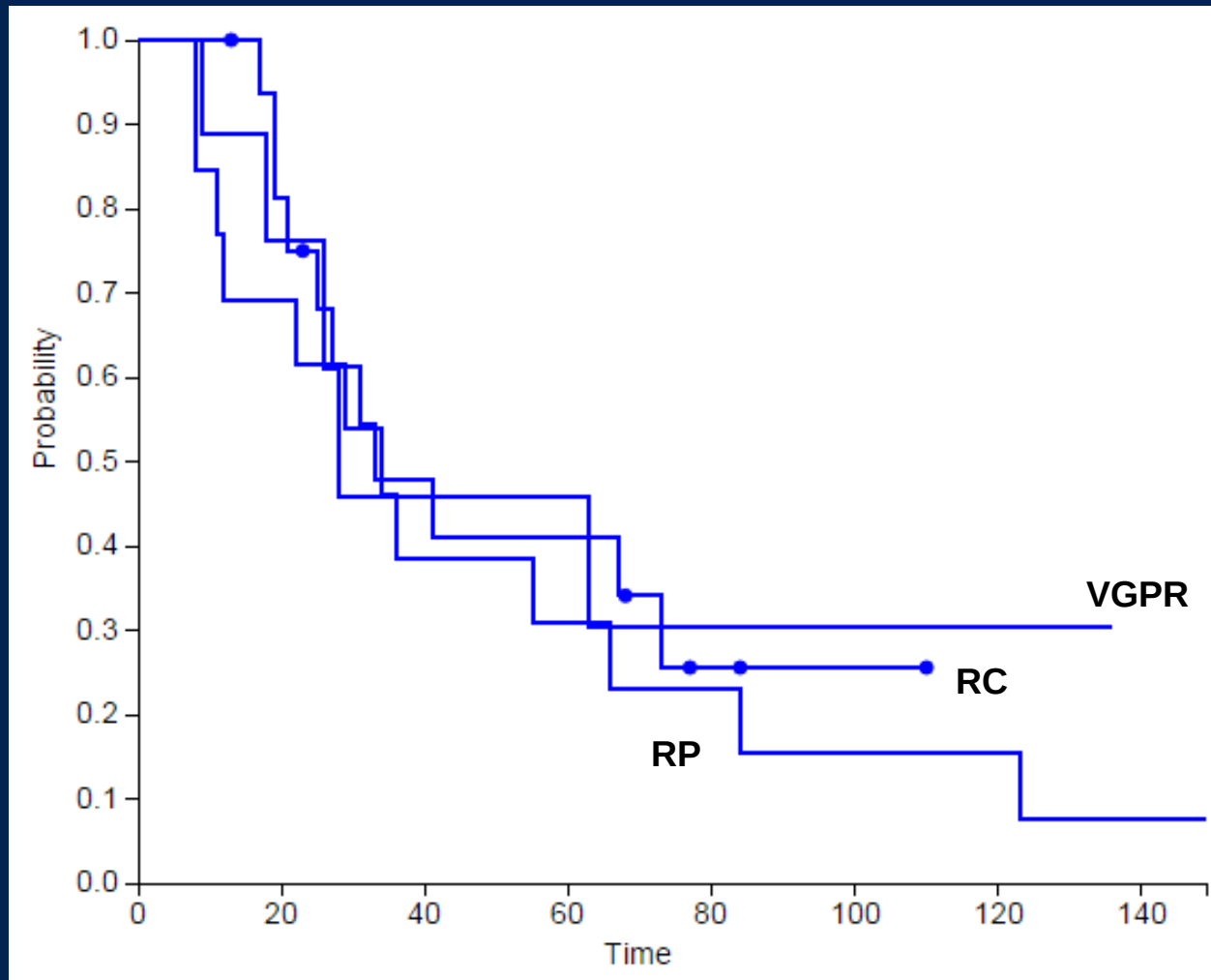
Resultados

Sobrevida global según respuesta



Resultados

Sobrevida libre de progresión según respuesta



Conclusiones

- En nuestra serie de pacientes con MM el TAMO tiene un importante efecto terapéutico, logrando una excelente respuesta ($\geq$ VGPR) en la mitad de los casos (52%).
- En 6 pacientes que recibieron CyBorD la respuesta post TAMO fue mejor (2 lograron RC y 4 VGPR, 100% $\geq$ VGPR).
- Es importante optimizar las medidas de consolidación y mantención post TAMO para mejorar la sobrevida de los pacientes con MM.

