

PROTOCOLO CLÍNICO
**MIELOMA MÚLTIPLE Y
OTRAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO
(ACTUALIZACIÓN 2020)

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

LISTA DE ABREVIATURAS

RC	Remisión completa
MBRP	Muy buena remisión parcial
EMR	Enfermedad mínima residual
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RANKL	Ligando de RANK
EFP	Electroforesis de proteínas
IFx	Inmunofijación
FLC	Cadenas livianas libres
MM	Mieloma múltiple
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
GMSR	Gammapatía monoclonal de significado renal

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Definición de la enfermedad	6
1.2. Evaluación del protocolo 2013	6
2. OBJETIVO GENERAL	7
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
4. ALCANCE	7
5. PÚBLICO OBJETIVO	7
6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	8
7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES	8
8. PRESENTACIÓN CLÍNICA	8
9. DIAGNÓSTICO	8
9.1. Historia clínica	8
9.2. Examen físico	8
9.3. Exámenes	9
10. CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO	10
10.1. Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).	10
10.2. Gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)	11
10.3. Plasmocitoma solitario óseo	11
10.4. Plasmocitoma extramedular	12
10.5. Leucemia primaria de células plasmáticas	12
10.6. Amiloidosis AL	13
10.7. Mieloma múltiple asintomático (quiescente o "smoldering")	15
10.8. Mieloma Múltiple Sintomático o activo	16
10.9. Tratamiento para progresión o recaída del MM	23
10.10. Soporte	24
10.11. Control y evaluación de la respuesta	26
11. RADIOTERAPIA	28
11.1. Consideraciones generales del tratamiento	28
11.2. Radioterapia del plasmocitoma solitario	29
12. SEGUIMIENTO	29
13. NUEVAS DROGAS	29
14. MANEJO PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA	29
15. RESUMEN DE DROGAS	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	35
1. Algoritmo para pacientes con MM candidatos a TPH	35
2. Algoritmo para pacientes con MM no candidatos a TPH	35

COORDINADORA CLÍNICA

Camila Peña

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital del Salvador

PANEL DE EXPERTOS Y REVISORES

Hernán López-Vidal

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Barros Luco Trudeau

Pablo Soto

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital de Puerto Montt

Christine Rojas

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Gustavo Fricke

Javiera Donoso

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Sótero del Río

Macarena Roa

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital del Salvador

Carolina Contreras

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital de Rancagua

Javier Pilcante

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital de Chillán

Marcela Espinoza

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital San José

Eugenio Vinés

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica
Red de Salud UC CHRISTUS

COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

María Soledad Undurraga

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Past President Sociedad Chilena de Hematología

RESPONSABLES TÉCNICOS

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la enfermedad

Las gammopatías monoclonales, son un grupo de entidades que se caracterizan por la proliferación de clonal de células plasmáticas que producen un único tipo de cadena pesada y/o ligera de inmunoglobulina. Generalmente aquí se agrupan varias entidades, en este protocolo se abordarán las asociadas a neoplasias de células plasmáticas:

- Gammopatía monoclonal de significado incierto
- Gammopatía monoclonal de significado renal
- Mieloma Múltiple (MM)
 - Smoldering (asintomático)
 - Sintomático
- Leucemia de células plasmáticas
- Síndrome de POEMS¹
- Plasmocitomas
 - Solitario
 - » Óseo
 - » Extramedular
 - Múltiples (MM)
 - » Óseo
 - » Extramedular
- Amiloidosis Primaria AL²

1.2. Evaluación del protocolo 2013

El último protocolo vigente data del año 2013, y tiene como base el protocolo CTD (ciclofosfamida, talidomida y dexametasona) en candidatos a trasplante, y MPT (melfalán, prednisona y talidomida) para los pacientes no candidatos.

Los resultados de éste y de los anteriores protocolos fueron estudiados recientemente por el grupo de Peña et al y publicados en la Revista Médica de Chile (1).

Las principales conclusiones de este análisis fueron que:

1. La introducción de la talidomida mejora el pronóstico de los pacientes. La supervivencia media de los que recibieron talidomida fue de 46 meses versus 30 meses de los que no la recibieron ($p < 0,001$), con un seguimiento medio de 88 y 122 meses respectivamente. La supervivencia global a 5 y 10 años del grupo que recibió talidomida fue de 41 y 33% y del grupo sin talidomida fue de 30 y 19% respectivamente.
2. La supervivencia ha ido aumentando progresivamente con los distintos protocolos en los pacientes candidatos a trasplante. El seguimiento medio del grupo de pacientes diagnóstica-

¹ Acrónimo que hace referencia a polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas.

² AL se refiere a cadenas livianas

dos previo al 2007 (tratados sin talidomida) fue de 146 meses, del grupo entre 2007 y 2012 (tratados con talidomida y dexametasona-Taldex) fue de 98 meses y del grupo posterior al 2012 (CTD) de 20 meses. La sobrevida global media del primer grupo fue de 36 meses, la del segundo grupo fue de 48 meses y la de los pacientes diagnosticados desde el 2013 aún no ha sido alcanzada ($p=0,01$). La SG a 3, 5 y 10 años en el primer periodo fue de 50, 36 y 17% respectivamente, en el segundo periodo fue de 59, 44 y 38% respectivamente; Y en el tercer periodo fue de 70% a 3 años.

3. Muy pocos pacientes logran cumplir con los requisitos del programa nacional de trasplante con protocolo Taldex o CTD: Desde el 2010 se realizó trasplante en un 18% de los pacientes candidatos, un 6,6% del total de pacientes.

2. OBJETIVO GENERAL

Realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de las discrasias de células plasmáticas

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Utilizar criterios estandarizados de diagnóstico, control, seguimiento y respuesta
- b. Realizar una caracterización clínico epidemiológica del MM
- c. Evaluar el tratamiento realizado periódicamente
- d. Realizar un registro de casos, para determinar una mejor planificación sanitaria
- e. Introducir progresivamente nuevas terapias con aprobación de agencias internacionales y nacionales, y de reconocida eficacia en sobrevida

4. ALCANCE

Este protocolo está hecho para homogeneizar el manejo de las distintas gammopatías monoclonales existentes.

- Gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI).
- Gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR)
- Mieloma asintomático o indolente (“Smoldering Multiple Myeloma”).
- Mieloma Múltiple
- Plasmocitoma óseo (solitario o múltiple)
- Plasmocitoma extramedular (solitario o múltiple)
- Amiloidosis AL
- Leucemia de células plasmáticas.

5. PÚBLICO OBJETIVO

Este protocolo está dirigido esencialmente a los médicos y los otros profesionales de salud que integran los equipos hemato-oncológicos de adultos, del sistema público y privado y que cuenten con la capacidad técnica de tratar esta enfermedad.

6. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Camila Peña, financiamiento viajes a congresos científicos y cursos de actualización en hematología por ROCHE, NOVARTIS, TECNOFARMA, JANSSEN, BIOTOSCANA, honorarios presentación en reunión científica JANSSEN, honorarios consultorías ROCHE y PFIZER.

Hernán López-Vidal, financiamiento viajes a congresos científicos y cursos de actualización en hematología: ROCHE, NOVARTIS, PFIZER, honorarios presentación en reunión científica: NOVARTIS, honorarios consultorías: ROCHE y PFIZER.

Christine Rojas, invitación a cursos por JANSSEN, NOVARTIS, ROCHE, NOVONORDISK, TAKEDA, advisory boards por PFIZER, NOVARTIS, ROCHE, ABBVIE, charlas por NOVARTIS, ROCHE.

Javiera Donoso, financiamiento viajes a congresos científicos y cursos de actualización en hematología: TECNOFARMA, JANSSEN, ROCHE, NOVARTIS, PFIZER.

María Soledad Undurraga, financiamiento de viajes y congresos NOVARTIS, ROCHE.

Pablo Soto, Javier Pilcante, Macarena Roa, Carolina Contreras, Marcela Espinoza, Eugenio Vinés, declaran no tener ningún conflicto de interés.

7. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

Las recomendaciones propuestas en este protocolo se basaron en la búsqueda de la mejor evidencia disponible en PUBMED y en lo propuesto por recomendaciones de expertos, adecuadas a la realidad nacional.

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de las gammopatías monoclonales varía mucho según sea el diagnóstico, desde asintomáticos hasta gran morbilidad secundaria. El MM puede presentarse con anemia, VHS alta, falla renal, hipercalcemia y/o lesiones óseas.

9. DIAGNÓSTICO

9.1. Historia clínica

- Evaluar cansancio, baja de peso, dolor óseo, orina espumosa, alteración de conciencia, dolor abdominal, poliuria.

9.2. Examen físico

- Orientarse a órganos posiblemente comprometidos: palidez, taquicardia, IMC, evaluar fracturas, arritmias.

9.3. Exámenes

9.3.1. Imprescindibles

- Hemograma y VHS.
- Creatininemia/BUN
- Examen de orina completa
- Electroлитros plasmáticos (ELP)
- Calcemia
- Proteínas totales, Albuminemia
- β 2 microglobulina.
- LDH
- Cuantificación de inmunoglobulinas.
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Electroforesis de proteína en orina concentrada de 24 horas.
- Inmunofijación en suero y orina.
- Cadenas livianas libres en suero.
- Proteinuria de 24 horas o índice proteininuria/creatininuria.
- Mielograma y/o biopsia medula ósea con inmunohistoquímica.
- Radiografía de cráneo, columna completa, pelvis, parrilla costal, huesos largos y otras zonas según clínica
- Tomografía de emisión de positrones (PET-TAC)
- Tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste (con ventana ósea) o de bajas dosis
- Resonancia corporal total, resonancia de columna completa
- FISH para las siguientes traslocaciones (t) y deleciones (del);
 - t (4; 14)
 - t (14; 16)
 - del (17p)

9.3.2. Casos especiales

- Inmunofijación y cuantificación de IgD e IgE.
- Viscosidad sérica.
- FISH t (11;14)
- Amplificación y ganancia del1q

9.3.2.1. Sospecha de Amiloidosis

- Tinción de Rojo Congo e inmunohistoquímica de cadenas livianas lambda y kappa en grasa abdominal, glándula salival, médula ósea, biopsia rectal, u otras si es necesario.
- Ecocardiograma, troponina, péptido natriurético cerebral (proBNP)
- Resonancia cardiaca
- Ecografía abdominal

9.3.2.2. Sospecha de Plasmocitoma Medular o Extramedular

- PET-TAC si es posible o Tomografía Axial Computada (para evaluar lesiones) o RMN

9.3.2.3. Sospecha de compresión medular

- Resonancia Nuclear Magnética de zona comprometida

9.3.2.4. Sospecha de gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR)

- Biopsia renal, con microscopía óptica e inmunofluorescencia.
- Idealmente microscopía electrónica

10. CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

10.1. Gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

Desorden clonal de células plasmáticas o linfocito B maduro, clínicamente asintomático. Se define por la presencia de una proteína monoclonal (PM), con ausencia de manifestaciones clínicas ni de laboratorio. Tiene una incidencia en mayores de 50 años de 3%, no requiriendo tratamiento (2).

Se divide en GMSI IgM, que son clones que derivan de un linfocito B maduro que no ha hecho aún el cambio de clase; y las GMSI no IgM, que derivan generalmente de un clon de células plasmáticas. Los primeros tienen una incidencia de 1,1/100.000 habitantes/año, con progresión mayormente a linfomas o amiloidosis AL de 2%/año por los 10 primeros años, para luego mantenerse en 1%/año. Las no IgM (G, A, D o E) tienen una incidencia de 0,8/100.000 habitantes/año, y puede progresar a MM, plasmocitomas o amiloidosis AL mayormente, con progresión de 1%/año constante (2).

10.1.1. Pronóstico

Factores pronósticos (2):

- Proteína M >1,5g/dL
- Alteración del ratio CLL (K/L)

Tipo GMSI	Nº de factores de riesgo	Sobrevida a 20 años	Riesgo
IgM	0	55%	Bajo
	1	41%	Intermedio
	2	10%	Alto
No IgM	0	30%	Bajo
	1	20%	Intermedio
	2	7%	Bajo

Inmunoparesia de 2 inmunoglobulinas es considerada alto riesgo también.

10.1.2. Seguimiento

Si es GMSI IgG con proteína M <1,5g/dL, no requiere estudio de médula ósea o búsqueda de lesiones óseas

Si es GMSI IgM siempre debe buscarse linfoma, incluido Linfoplasmocítico, con biopsia de médula ósea e imágenes.

Si el paciente presenta proteinuria o neuropatía periférica, descartar amiloidosis.

Control cada 6 meses con hemograma, calcio, albúmina, creatinina/BUN, EOC, imágenes (según clínica), electroforesis de proteínas, cuantificación de Ig o determinación de cadenas livianas libres en suero. Cada 4 meses si es considerado MM asintomático de alto riesgo.

10.1.3 Tratamiento

- No requiere tratamiento.
- Debe efectuarse seguimiento de por vida.

10.2. Gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR)

Es una nueva entidad identificada el 2012 (3). Forma parte de las llamadas gammopatías monoclonales de significado clínico (4). Se define como un grupo de nefropatías causada por depósito de inmunoglobulina monoclonal, comprobado por biopsia renal. Su causa es un pequeño clon de linfocitos B maduros o células plasmáticas, que puede llegar a causar daño renal irreversible. Hasta un 40% de los casos no logra medirse el componente M en sangre ni orina. La última definición de diciembre 2018, incluye además las GMSR asociadas a Macroglobulinemia de Waldenstrom "*smoldering*", linfocitosis monoclonal B o linfomas B de bajo grado sin criterios de tratamiento (5).

Es importante diferenciar el clon, ya que si es IgM se debe manejar como neoplasia de linfocitos B maduros, en cambio, si es un clon no IgM, el manejo es con drogas anti neoplasia de células plasmáticas (5).

10.2.1. Tratamiento

Tratamiento similar al MM para intentar recuperar la función renal, idealmente con CyBorD. Si el clon es IgM debe manejarse con quimioterapia basada en Rituximab (6).

10.3. Plasmocitoma solitario óseo

Se trata de la presencia de un área única de destrucción ósea por plasmocitos clonales. Corresponde al 3-5% de las neoplasias células plasmáticas. Se presenta en un 65% en hombres, con una edad promedio 55 años. En cuanto al estudio, puede o no detectarse un pequeño componente M. El estudio de médula ósea es normal. El resto de radiografías o imágenes óseas son normales. Hay ausencia de "eventos definitorios de mieloma" (7).

10.3.1. Tratamiento

- **Solitario:** Radioterapia local.
- **Múltiple** (más de 2 localizaciones): considerar mieloma múltiple y efectuar tratamiento sistémico.
- Seguimiento con exámenes y PET.

10.4. Plasmocitoma extramedular

Se refiere a un tumor extramedular de células plasmáticas clonales. Representa un 3% de las neoplasias de células plasmáticas. La edad promedio es de 55 a 60 años, y la mayoría son hombres. El 80% se localiza en el tracto respiratorio alto. Puede o no detectarse un componente M pequeño. El estudio de médula ósea es normal. Estudio con imágenes óseas es normal. Requiere ausencia de "Eventos definitorios de mieloma" (8).

10.4.1. Tratamiento

- **Solitario:** Radioterapia local.
- **Múltiple** (más de 2 localizaciones): considerar mieloma múltiple y efectuar tratamiento sistémico.
- Seguimiento con exámenes y PET.

10.5. Leucemia primaria de células plasmáticas

Se caracteriza por recuento absoluto de células plasmáticas en sangre periférica de más de 2000 x mm³, o más de 20% de células plasmáticas en el recuento diferencial de leucocitos. Puede ser primaria (70%) o secundaria a un MM. Se presenta en pacientes más jóvenes que los que padecen MM, y la clínica es más agresiva que la de éstos. Conlleva mal pronóstico (9).

10.5.1. Tratamiento

La naturaleza agresiva de esta enfermedad determina la necesidad de administrar quimioterapia de inducción agresiva en paciente fit, con esquemas como el VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etoposido). De haber respuesta, esta se debe consolidar con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En pacientes añosos o "unfit"³ se ofrecerá tratamiento similar al del MM ajustado a fragilidad, o cuidados paliativos (10).

ESQUEMA VTD-PACE (10)

Día 0: Evaluación con hemograma, basal de coagulación, perfil bioquímico, orina completa. Instalación de acceso venoso.	
INDICACIONES	ADMINISTRACIÓN
BORTEZOMIB 1 mg/m ² día 1, 4, 8, 11	SC
CICLOFOSFAMIDA 400 mg/m ² día 1, 2, 3 y 4	EV 1000 cc de SF 0.9%
CISPLATINO 10 mg/m ² días 1, 2, 3 y 4	EV 1000 cc de SF 0.9%
DOXORRUBICINA 10 mg/m ² días 1, 2, 3 y 4	EV 1000 cc de SF 0.9%
ETOPOSIDO 40 mg/m ² los días 1, 2, 3 y 4	EV 1000 cc de SF 0.9%
DEXAMETASONA 40 mg/día iv. 1, 2, 3 y 4	VO
TALIDOMIDA 200 mg días 1, 2, 3 y 4 50 mg del día 5 al 21	VO

³ No apto para realizar actividades ni autovalente.

- Numero de ciclos: 2 a 4 y evaluar respuesta hematológica después de cada ciclo
- Periodicidad ciclos: cada 28 días
- Condiciones para administración del ciclo:
 - RAN > 1000; PLT > 100 000
 - Realizar test de embarazo para mujeres en edad fértil
 - Reajustar dosis si ERC
 - » Cisplatino 50 % dosis clearance Creatinina <50 ml/min. Suspender si < 30 ml/min
 - Bortezomib:
 - » No Administrar si PLT < 25 000
 - » Si síntomas de toxicidad reducir dosis al 25 % (0,7 mg/m²)

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 hrs y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

Mantención si no logran llegar a trasplante de progenitores hematopoyéticos: evaluar caso a caso.

10.6. Amiloidosis AL

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades raras causadas por el depósito en tejidos de fibrillas de amiloide demostrables mediante la tinción con rojo Congo. Se han descrito más de 30 proteínas diferentes capaces de formar amiloide. La amiloidosis más frecuente es la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), con una incidencia entre 3 a 14 casos por millón de habitantes al año.

En la amiloidosis AL las proteínas patogénicas son las cadenas livianas monoclonales producidas por un, generalmente pequeño, clon de células plasmáticas. Puede presentarse como enfermedad primaria, pero también en el transcurso de un mieloma múltiple (MM), condición que se denomina "amiloidosis AL asociada a MM". Las proteínas comprometidas se configuran diferente a las proteínas normales, formando hojas B-plegadas, las que se depositan en diferentes órganos y afectan finalmente su función (11,12).

Para un diagnóstico inequívoco se requiere histología, con depósito de material amiloide rojo Congo positivo en algún tejido y demostración de monoclonalidad mediante anticuerpos anti cadena ligera de inmunoglobulinas (Kappa o Lambda) por inmunohistoquímica (IHQ) (11,12.).

10.6.1 Sospecha

- Compromiso renal: Síndrome nefrótico y/o falla renal.
- Compromiso cardíaco: falla cardiaca congestiva (>NYHA class II), arritmias o ambas. Al ecocardiograma se encuentra una miocardiopatía restrictiva con disfunción diastólica y septum engrosado. Cabe destacar que el compromiso cardíaco es la principal causa de muerte, se asocia con una sobrevida media de 6 meses y determina el pronóstico.
- Compromiso hepático: hepatomegalia palpable, FA elevadas.
- Compromiso esplénico: paradoja de esplenomegalia e hipoesplenismo, con Howell-Jolly.
- Compromiso neurológico: axonal y demielinizante. Comienza por síntomas sensitivos en extremidades inferiores, luego alteraciones motoras, progresando a extremidades superiores. Es frecuente el síndrome de túnel carpiano bilateral.

- Neuropatía autonómica: puede afectar al tracto GI con pseudoobstrucción, diarrea, constipación o vómitos. También hipotensión ortostática, síncope o impotencia.
- Macroglosia, púrpura periorbitaria.

10.6.2 Pronóstico (Mayo Clinic 2012)

Cada factor mencionado tiene puntaje de 1.

- Diferencia entre CLL afectada y la no afectada: ≥ 18 mg/dL
- cTnT ≥ 0.025 mcg/L
- NT-ProBNP $\geq 1,800$ ng/L

Esto lo divide en 4 estadios: 1, 2, 3 y 4, siendo el estadio 1 el de mejor pronóstico, y el 4 el de peor pronóstico.

Factores de riesgo	Estadio	Sobrevida media
0	I	94,1 meses
1	II	40,3 meses
2	III	14 meses
3	IV	5,8 meses

10.6.3. Tratamiento

Como primera línea en pacientes en buenas condiciones ("fit") debe administrarse idealmente una quimioterapia basada en bortezomib, ya sea CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona), o BMelDex (melfalán-dexametasona-bortezomib). De lograr respuesta satisfactoria, debe presentarse a quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo.

En pacientes añosos o "unfit" se ofrecerá MelDex y/o cuidados paliativos (13,14).

ESQUEMA CYBORD POR 4 O 6 CICLOS

Ciclos de 28 días					
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Dilución	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1, 3 mg/m ²	1, 8, 15, 22	Adm SC 2.5 mg /ml de SF	SC en 3-5 seg
2	DEXAMETASONA	40 mg	1,8,15,22 (°)		Oral
3	CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	1, 8, 15, 22		Oral

° Otra opción es dexametasona 40mg días 1 al 4, 9 al 12 y del 17 al 20.

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 hrs y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

ESQUEMA BORTEMELDEX 4 A 6 CICLOS

Ciclos de 28 días					
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Dilución	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1, 3 mg/m ²	1, 8, 15, 22	Adm SC 2.5 mg /ml de SF	sc en 3-5 seg
2	DEXAMETASONA	40 mg	1 al 4		Oral
3	MELFALAN	0,22 mg/Kg	1 al 4		Oral

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

ESQUEMA MELDEX

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
3	MELFALAN	0,22 mg/Kg	1 al 4	Oral
2	DEXAMETASONA	40 mg	1 al 4	Oral

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 24 horas y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

10.7. Mieloma múltiple asintomático (quiescente o "smoldering")

El MM asintomático, no requiere tratamiento, pero sí seguimiento ya que un 10% progresa a MM clásico sintomático (15).

En este subtipo deben estar presente los siguientes criterios:

- Proteína monoclonal (IgG, IgA) ≥ 3 g/dL o proteína monoclonal urinaria de ≥ 500 mg/24hrs y/o médula ósea con células plasmáticas clonales entre 10 y 60%
- Ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis

10.7.1 Pronóstico

Se considera de factor de riesgo (FR) cuando un MM asintomático cumple la siguiente regla **20-2-20**:

- CLL involucrada / no involucrada >20
- Proteína M >2 g/dL
- $>20\%$ infiltración de células plasmáticas en médula ósea

0 FR	Riesgo bajo	Progresión a 2 años: 5%
1 FR	Riesgo intermedio	Progresión a 2 años: 17%
2 FR	Alto riesgo	Progresión a 2 años 46%

Estos pacientes requieren de una monitorización estricta, pues se ha visto que la progresión a Mieloma Múltiple sintomático puede ser de hasta 1 año en los pacientes con 3 o más factores de riesgo (16).

10.8. Mieloma Múltiple Sintomático o activo

El Mieloma Múltiple (MM), es una neoplasia de células B en sus últimos estados de diferenciación. Su incidencia anual aproximada es de 3 por 100.000 habitantes. En Chile se estima alrededor de 500 casos nuevos anuales, siendo la neoplasia hematológica más frecuente después del Linfoma No Hodgkin (1).

Los criterios diagnósticos fueron actualizados en 2014 por el International Myeloma Working Group (IMWG) (17). Se considera MM sintomático > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o biopsia de hueso o plasmocitoma extramedular, y uno o más eventos definitorios de mieloma:

Evidencia de daño de órganos atribuibles a desorden proliferativo de células plasmáticas (CRAB):

- Hipercalcemia: >1mg/dL del límite superior o > a 11mg/dL
- Insuficiencia renal: Clearance<40ml/min o creatinina >2mg/dL
- Anemia: Hb<10g/dL o valor >2g/dL bajo el nivel normal
- Lesiones óseas: 1 ó más lesiones líticas radiografías, TAC o PET-CT

O cualquiera de los siguientes biomarcadores de malignidad:

- ≥ a 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea
- Cuociente de cadenas livianas libres en suero (cadena liviana involucrada/no involucrada) ≥ a 100
- Más de 1 lesión focal en RNM de 5 mm

10.8.1. Factores Pronósticos

En el MM existen múltiples factores que se han considerado pronósticos, tanto relacionados con el huésped o con la biología tumoral.

El índice pronóstico más usado en la actualidad es el International Staging System (ISS) (18). Este índice es muy simple y reproducible. Mide el nivel de albúmina y β2 microglobulina. Esta última mide indirectamente la masa tumoral y la capacidad de filtrar del riñón (Tabla 1).

TABLA 1. ISS

Estadio	Albúmina (g/dL)	β2 microglobulina (mg/dL)	Sobrevida media
Estadio I	≥ 3,5	< 3,5	62 meses
Estadio II	No I ni III	No I ni III	44 meses
Estadio III	Independiente	≥ 5,5.	29 meses

Recientemente (2015) la *International Myeloma Working Group (IMWG)* ha validado un nuevo sistema que agrega a estos marcadores la citogenética y LDH. Este es el llamado **R-ISS (Revised International Staging System)** (19) (Tabla 2).

La citogenética se dividió en:

- Alto riesgo si hay presencia de del t (4; 14) y/o t (14; 16) y/o (17p)
- Riesgo estándar si no hay presencia de ninguna de éstas.

La LDH se evaluó según se encontraba sobre o bajo el límite normal.

TABLA 2. R-ISS

Estadio	Criterio	SLP (5 años)	SG (5 años)
Estadio I	ISS 1 Sin citogenética de alto riesgo LDH normal	55%	82%
Estadio II	No estadio I y III	36%	62%
Estadio III	ISS 3 Citogenética alto riesgo o LDH alta	24%	40%

10.8.2. Tratamiento

Antes de la aparición de los alquilantes, la sobrevida media alcanzaba alrededor de 7 meses. El uso de Melfalán (M) oral desde 1960, prolongó la sobrevida a 18 meses y la asociación con Prednisona (MP) a unos 30 meses. Sin embargo, MP en la mayoría de los casos sólo logra una disminución de la paraproteína, con niveles estables de carga tumoral ("plateau"). La respuesta completa se alcanzaba sólo en el 3% de los pacientes. El desarrollo del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo), la aparición de nuevos medicamentos como la talidomida, lenalidomida, bortezomib, y otros avances en soporte del paciente, han modificado los conceptos del manejo de esta enfermedad, haciendo posible plantear las remisiones completas en esta patología y mejorías significativas en la sobrevida (20).

10.8.3. Primera línea en candidatos a TPH autólogo.

- Llevar a los pacientes a TPH autólogo debe ser la meta de tratamiento.
- Cada paciente susceptible de TPH autólogo debe ser presentado a la Comisión de Trasplante del Ministerio de Salud.
- Se considerará inducción, TPH autólogo y mantención. No está contemplada consolidación por falta de evidencia.

Inducción de remisión

- El "gold standard" del tratamiento es basarse en triplete⁴ que contengan inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores y corticoides (21.).
- En estos pacientes la primera línea de elección será VRD, como alternativa es planteable, VTD o CyBorD.
- En pacientes candidatos a TPH debe evaluarse respuesta después de cada ciclo.

ESQUEMA VRD (22)

Ciclos de 21 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1,3 mg/m ²	1, 8 y 15	SC en 3-5 seg
2	DEXAMETASONA	40 mg	1, 8 y 15	Oral
3	LENALIDOMIDA	25 mg	1 al 14	Oral

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

Duración de la terapia: Continuar los ciclos siempre que exista respuesta. Suspender si no hay respuesta después de 4 a 6 ciclos.

Ajuste de dosis.

- Dexametasona puede darse IV.
- Lenalidomida se ajusta por función renal.
- Neuropatía periférica, disminuir inmediatamente la dosis de bortezomib a 1mg/m².
- Trombocitopenia repetida, disminuir bortezomib a 1 mg/m².
- Bortezomib puede darse endovenoso, pero aumenta el riesgo de neuropatía
- Trombocitopenia < 75.000 postergar 1 semana, o saltar 1 dosis del ciclo.

Control de Tratamiento.

- Se debe controlar respuesta con recuento de inmunoglobulinas, EFP o cadenas livianas libres dependiendo de la paraproteina inicial
- Si cumple con los requisitos de respuesta presentar para TPH autólogo.
- Post trasplante es deseable realizar EMR por citometría de flujo en el día 100, pero esto no está actualmente financiado.

ESQUEMA VTD (23-25)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1,3 mg/m ²	1, 8, 15, 22	SC en 3-5 seg
2	DEXAMETASONA	40 mg	1,8,15,22	Oral
3	TALIDOMIDA	100 a 200mg	1 al 21	Oral

*Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

Duración de la terapia: Continuar los ciclos siempre que exista respuesta. Suspender si no hay respuesta después de 4 a 6 ciclos.

Ajuste de dosis

- Dexametasona puede darse ev.
- Ciclofosfamida se ajusta por función renal.
- Neuropatía periférica, disminuir inmediatamente la dosis de bortezomib a 1mg/m².
- Trombocitopenia repetida, disminuir bortezomib a 1 mg/m².
- Bortezomib puede darse endovenoso, pero aumenta el riesgo de neuropatía
- Trombocitopenia < 75.000 postergar 1 semana, o saltar 1 dosis del ciclo.

Control de Tratamiento

- Se debe controlar respuesta con recuento de inmunoglobulinas, EFP o cadenas livianas libres dependiendo de la paraproteina inicial

- Si cumple con los requisitos de respuesta presentar para TPH autólogo.
- Post trasplante es deseable realizar EMR por citometría de flujo en el día 100, pero esto no está financiado actualmente.

ESQUEMA CYBORD (O VCD)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1, 3 mg/m ²	1, 8, 15 y 22	SC en 3-5 seg
2	DEXAMETASONA	40 mg	1, 8,15 y 22	Oral
3	CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	1, 8, 15 y 22	Oral

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 hrs y Cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis TVP.

Duración de la terapia: Continuar los ciclos siempre que exista respuesta. Suspender si no hay respuesta después de 4 ciclos.

Ajuste de dosis.

- Dexametasona puede darse ev.
- Ciclofosfamida se ajusta por función renal.
- Puede darse ciclofosfamida 500mg/m² ev y dexametasona ev (misma dosis).
- Neuropatía periférica, disminuir inmediatamente la dosis de bortezomib a 1mg/m².
- Bortezomib puede darse endovenoso, pero aumenta el riesgo de neuropatía
- Trombocitopenia < 75.000: postergar 1 semana o el ciclo completo, según recuento
- Trombocitopenia repetida, disminuir bortezomib a 1 mg/m².

Control del tratamiento

- Se debe controlar respuesta con recuento de inmunoglobulinas, EFP o cadenas livianas libres dependiendo de la paraproteina inicial
- Si cumple con los requisitos de respuesta presentar para TPH autólogo.
- Post trasplante es deseable realizar EMR por citometría de flujo en el día 100, pero esto no se encuentra financiado actualmente.

10.8.4. Mantención

Luego del trasplante autólogo de médula ósea es deseable realizar EMR por citometría de flujo en el día 100, además de la evaluación con exámenes generales y paraproteína.

Primera línea preferir lenalidomida. Si el paciente tiene alto riesgo citogenético usar bortezomib.

Posterior a dicha evaluación inicia la quimioterapia de mantención con alguna de las siguientes opciones:

Lenalidomida (26):

- 10 mg al día por 21 días cada 28 días
- Mejora sobrevida
- Completar 24 ciclos
- No se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9 /l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9 /l$ (27).
- Siempre con profilaxis TVP y herpes zoster.

Bortezomib (27,28):

- 1,3mg x m² cada 2 semanas
- Completar 2 años
- Se prefiere en pacientes de alto riesgo citogenético (28, 29).
- Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 hrs

Talidomida (29,30):

- 100mg al día según tolerancia
- Completar 2 años
- No dar en pacientes de alto riesgo citogenético (25,26).
- Sólo si no hay posibilidad de los anteriores.
- Siempre con profilaxis TVP.

En pacientes no candidatos a trasplante autólogo los estudios recientes no han demostrado un claro beneficio en OS, sin embargo es deseable mantención con lenalidomida, a iguales dosis que los pacientes candidatos a trasplante.

10.8.5. Quimioterapia en no candidatos a TPH autólogo en pacientes FIT

Estos pacientes se tratarán con esquemas VRD, VTD o CyBorD. De no contar con financiamiento, se considerará CTD.

10.8.6. Quimioterapia en no candidatos a TPH autólogo en pacientes no FIT

Para este tipo de pacientes se usará como primera línea VMP o Rd, según disponibilidad y financiamiento. Podría usarse como alternativa CTD

ESQUEMA VMP (GEM20054: 8 A 12 CICLOS INDUCCIÓN) (31)

Ciclos de 28 días			
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días
1	MELFALÁN	9 mg/m ² /oral	Días 1-4.
2	PREDNISONA	60 mg/m ² /oral	Días 1-4.
3	BORTEZOMIB	1,3 mg/m ² /sc	Días 1, 8, 15, 22

⁴ Estudio clínico

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis tvp

ESQUEMA RD (32,33)

Ciclos de 28 días			
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días
1	LENALIDOMIDA	25 mg día vo	Días 1 a 21
2	DEXAMETASONA	20 mg día vo	Días 1, 8, 15 y 22

* Mantener entre 8 a 12 ciclos o hasta lograr la plateau

* Dependiendo del estado de fragilidad del paciente puede reducirse hasta lenalidomida 5 mg y dexametasona 10 mg.

* Profilaxis cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis tvp

ESQUEMA CTD (34,35)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía
1	TALIDOMIDA	100 a 200mg	Contínuo	Oral
2	DEXAMETASONA	40 mg	1, 8, 15 y 22	Oral
3	CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	1, 8, 15 y 22	Oral

*Puede darse ciclofosfamida ev, 500mg/m².

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 3 meses posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis tvp

- Dexametasona puede reducirse a 20mg según fragilidad, y puede administrarse ev.
- Ciclofosfamida se ajusta por función renal.
- Puede darse ciclofosfamida 500mg/m² ev

OTROS ESQUEMAS

MELFALAN + PREDNISONA + TALIDOMIDA (MPT) (36) (CADA 4 A 6 SEMANAS)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía
1	MELFALAN	4 mg/m ² /día	1 al 7	Oral
2	PREDNISONA	40 mg/m ² /día	1 al 7	Oral
3	TALIDOMIDA	50-100 mg	Continuo	Oral

*Talidomida iniciar con 50 mg en la noche, tolerado bien las primeras 10 dosis. No aumentar en adulto mayor a más de 100 mg/día.

* Profilaxis con Aciclovir 400 mg cada 12 horas y cotrimoxazol forte LU-MI-VI hasta 1 mes posterior al fin de la terapia.

* Siempre con profilaxis tvp

*Se administrará hasta plateau de la mejor respuesta.

CICLOFOSFAMIDA + PREDNISONA + TALIDOMIDA (CPT)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía
1	CICLOFOSFAMIDA	50 mg VO día	Continuo	Oral
2	PREDNISONA	40 mg/m ² /día	1 al 7	Oral
3	TALIDOMIDA	50-100 mg	Continuo	Oral

*Talidomida iniciar con 50 mg en la noche, tolerado bien las primeras 10 dosis. No aumentar en adulto mayor a más de 100 mg/día.

*Aspirina 100 mg oral, mientras se mantenga Talidomida.

*Se administrará hasta plateau de la mejor respuesta.

BORTEZOMIB/DEXAMETASONA (37). (BD)

Ciclos de 21 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía
1	BORTEZOMIB	1,3 mg/m ²	1, 4, 8 y 11	SC
2	DEXAMETASONA	20 o 40 mg/día	1-4 y 9-12	Oral

* Recomendado en caso de Insuficiencia renal creatinina \geq 2 mg/dl

* Medidas de soporte: aciclovir 400 mg/d.

MP (CICLOS CADA 28 DÍAS).

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía
1	MELFALAN	0,25 mg/kg	1 - 4	Oral
2	PREDNISONA	60 mg/m ²	1 - 4	Oral

* Recomendado en paciente frágil

*En estos pacientes debe realizarse un buen estudio de fragilidad, es decir, evaluar edad, PS, comorbilidades, dependencia para evaluar inicio o no de quimioterapia (48).

*Según estado general del paciente: talidomida iniciar con 50 mg en la noche. No aumentar en adulto mayor a más de 100 mg/día.

*Aspirina 100 mg oral, mientras se mantenga talidomida.

*Reducir dosis si hay neutropenia o trombocitopenia.

10.8.7. Mantenión en pacientes no candidatos a TPH autólogo

La evidencia es menos precisa en este tipo de pacientes.

Se hará mantención con inmunomoduladores, como talidomida o lenalidomida, dependiendo de efectos adversos, respuesta obtenida con primera línea, y según disponibilidad y financiamiento de estos.

10.9. Tratamiento para progresión o recaída del MM

La elección del régimen depende del o los tratamientos recibidos previamente por el paciente, la duración de la respuesta, la toxicidad residual, el performance status, y la presencia de insuficiencia renal. Se recomienda indicar esquemas con al menos un fármaco que no haya sido utilizado por el paciente en quimioterapia previa. Especialmente en aquellos con progresión < a 12 meses del último tratamiento (38).

- Si se usó esquema basado en bortezomib, usar esquema basado en lenalidomida.
- Si se usó esquema basado en talidomida, ciclofosfamida y/o melfalán, usar esquema basado en bortezomib o lenalidomida.
- Solo se recomienda usar tratamiento de quimioterapia con igual esquema, **si la respuesta fue duradera**, es decir, si al menos logró RP y duro > a 12 meses.

10.9.1. Esquemas de rescate en paciente con recaída o progresión

Podrían usarse esquemas infusionales basados en antraciclina, tales como VAD, PAD o VTD PACE.

VAD: Vincristina Adriamicina Dexametasona (39)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
1	VINCRISTINA	0,4 mg	1 al 4	IV
2	DEXAMETASONA	40 mg	1-4 , 9 -12 y 17 -20	Oral
3	ADRIAMICINA	9mg/m ²	1 al 4	IV

PAD: Velcade Adriamicina Dexametasona (40)

Ciclos de 28 días				
Secuencia	Medicamento	Dosis	Días	Vía y Tiempo
1	BORTEZOMIB	1,3mg/m ²	1,4,8,12	sc
2	DEXAMETASONA	40 mg	1-4 , 9 -12 y 17 -20	Oral
3	ADRIAMICINA	9mg/m ²	1 al 4	IV

Según disponibilidad y financiamiento, podría usarse esquemas basados en bendamustina, daratumumab, elotuzumab, carfilzomib y/o pomalidomida.

10.10. Soporte

10.10.1. Enfermedad ósea asociada

El manejo es con bifosfonatos. Estos inhiben la actividad de osteoclastos, inducen apoptosis de osteoclastos, inhiben osteoclastogénesis y promueve diferenciación de osteoblastos (41).

Según disponibilidad se usará ácido zoledrónico (4mg EV) o pamidronato (90mg EV). No existe preferencia de uno sobre otro, sin embargo cabe destacar que el ensayo MRC-IX (que usó CTD como quimioterapia) comparó clodronato oral vs ácido zoledrónico, mostrando una mejor supervivencia global y SLP con este último, independiente de la presencia o no de lesiones líticas (42).

Las dosis de ambos se ajustan por falla renal.

La duración ideal del tratamiento no se conoce, aunque las guías recomiendan 2 años, o más si existe actividad de la enfermedad ósea.

Por riesgo de osteonecrosis de mandíbula debe hacerse control dental. Si requiere manejo invasivo, debe esperarse 6 meses previos a su uso.

AJUSTE DE BIFOSFONATOS EN INSUFICIENCIA RENAL

VFG (ml/min)	Ac Zoledronico	Pamidronato
>60	4 mg EV	90 mg en 2 hrs EV
50-60	3,5 mg EV	90 mg en 2hrs EV
40-49	3,3mg EV	90 mg en 4 hrs EV
30-39	3mg EV	45 mg en 4 hrs EV
10-30	No recomendado	No recomendado
<10	No recomendado	No recomendado

Otro fármaco que es posible utilizar en este contexto es el Denosumab (43), el cual corresponde a un anticuerpo monoclonal que actúa como inhibidor de RANKL. Este puede, al igual que los bifosfonatos, generar osteonecrosis de mandíbula.

No está indicado en primera línea, sin embargo, puede ser considerado en aquellos pacientes con falla renal en los cuales los bifosfonatos se encuentran contraindicados.

10.10.2. Manejo quirúrgico

Debe ser urgentemente por neurocirujano o traumatólogo, y evaluar riesgos de fractura o inestabilidad de columna. Los procedimientos serán evaluados por cada equipo quirúrgico, siendo los más frecuentes la vertebroplastia, o la fijación de columna (41).

10.10.3. Falla renal

Se considera una urgencia y el pronto inicio de tratamiento es perentorio (44).

Manejo general

- Evitar nefrotóxicos como AINES, aminoglicósidos, medio de contraste.
- Evitar furosemida, ya que aumenta la formación de cilindros urinarios.

- Hidratación generosa.
- Terapia de reemplazo renal (manejo debe ser agresivo y oportuno).
- Manejo de la hipercalcemia (más abajo).
- Manejo de hiperuricemia con alopurinol.
- Si existe síndrome nefrótico, evaluar biopsia renal para descartar amiloidosis AL.

Manejo específico del MM

- Preferir esquemas basados en bortezomib.

CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE RESPUESTA DE LA FALLA RENAL (44)

Respuesta	Filtración Glomerular estimada (eFG _r) (ml/min/1.73m ²)	Mejor Cl/Cr Filtración Glomerular (ml/ min)
CRRenal ⁵	< 50 ml/min	60 ml/min
RPrenal ⁶	< 15 ml/ min	30 - 59 ml/min
MRRenal ⁷	< 15 ml/ min	15 -29 ml/min

10.10.4. Rehabilitación

Todo paciente con mieloma, requiere en forma precoz iniciar rehabilitación motora (41).

En seguimiento:

- Evaluar con fisioterapia necesidad de corset.
- Control con set radiográfico, PET o RNM en sospecha de nuevas lesiones.
- Evitar inmovilizaciones prolongadas.
- Mantener actividad física.
- Kinesioterapia.
- Calcio 1.000 mg día.
- Vitamina D 1.000 U.I. día

10.10.5. Hipercalcemia

- Hidratación generosa
- Evitar furosemida
- Bifosfonatos según indicaciones previamente expuestas.
- Tratamiento de la enfermedad

⁵ CRR: (Respuesta completa) clearance de creatinina sostenido > 60 ml/min a lo menos 2 meses, con valor inicial de menos de 50 ml min

⁶ PRR: (Respuesta Parcial) clearance de Creatinina mantenido en 30 a 59 m, desde un valor inicial de menos de 15 ml min

⁷ MRR: (Respuesta Mínima) respuesta mantenida de 2 meses de 15 - 29 ml desde un valor inicial de menos de 15 ml/min ó respuesta mantenida entre 30 y 59 ml con valor basal entre 15 y 29 ml/min.

10.10.6. Compresión medular

Urgencia médica. Efectuar estudio radiológico urgente, RNM O TC de columna, para decidir radioterapia o cirugía inmediata (antes de 12 -18 horas).

10.10.7. Anemia persistente pese a tratamiento de la patología

Corregir ferropenia y considerar apoyo con EPO:

10.10.8. Hiperviscosidad.

Es poco frecuente, pero puede ser fatal. Es más frecuente en MM IgA. El manejo es la plasmaféresis.

10.10.9. Inmunizaciones

- A todos los pacientes al diagnóstico.
- Vacuna conjugada para neumococo. Ocho semanas después, administrar pneumo23.
- Administrar vacuna anti influenza anual.
- No vacunas con virus atenuado mientras el paciente esté en tratamiento.

10.11. Control y evaluación de la respuesta

10.11.1. Control

Se recomienda las mediciones de paraproteína, eligiendo el test más adecuado según el tipo de MM encontrado al diagnóstico.

Si el MM es de cadena pesada o intacta, seguir con electroforesis de proteínas y recuento de inmunoglobulinas.

Si el MM es de cadena liviana y seguir con estudio de cadenas livianas libres.

Una vez que haya desaparecido la paraproteína, hacer estudio de médula.

Requiere control radiológico óseo para evaluar la respuesta, si se sospecha nueva lesión (41) o enfermedad extramedular.

10.11.2. Criterios *standard* de respuesta del MM (45).

Respuesta Completa Estricta (sRC)

- Respuesta Completa (descrita más abajo), más:
 - Razón de cadenas livianas libres en suero (FLC) normal, y
 - Ausencia de plasmocitos Clonales por inmunohistoquímica (κ/λ ratio $\leq 4:1$ o $\geq 1:2$ en conteo de más de 100 células plasmáticas)

Respuesta Completa (RC)

- EFP e Inmunofijación negativa en sangre y orina.
- Desaparición de plasmocitoma en tejidos blandos.
- Menos del 5% de células plasmáticas en médula ósea (MO).

Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)

- Componente M detectable por Inmunofijación en sangre u orina, pero no detectable en electroforesis, o
- Descenso de más de 90% del peak monoclonal, y menos de 100mg/24hrs de proteinuria monoclonal.

Respuesta Parcial (RP)

- Disminución de la paraproteína sérica a menos del 50% acompañado de una disminución de la paraproteína urinaria mayor a 90% o a menos de 200mg/24 hrs.
- Si los niveles del componente M no son medibles, se requiere una disminución de a lo menos del 50% en diferencia entre la FLC comprometida y no comprometida, en reemplazo del componente M.
- Si ni los niveles del componente M, ni FLC son medibles, se requiere una disminución de a lo menos del 50% en las células clonales de la MO suponiendo que el conteo inicial fue superior al 30%.
- Si existía compromiso de tejido blando se requiere más de un 50% de reducción del tamaño.

Respuesta Mínima (RM)

- Disminución de la paraproteína sérica de más del 25% y menos del 49% de la tasa pre-Tratamiento acompañado de una disminución de la paraproteína urinaria de entre el 50% y 89% de la tasa pre-tratamiento.
- Si hay Plasmocitoma se requiere disminución de su tamaño.
- Sin aparición de lesiones líticas nuevas.

Enfermedad Estable (SD)

- No alcanza los criterios de CR, VGPR, PR, o PD.

Progresión (PD)

- Se requiere el aumento de más del 25% del nivel de paraproteína más bajo alcanzado, en cualquiera de los siguientes:
- Componente M sérico (aumento absoluto debe ser mayor de 0,5 gr. /dl).
- Componente M sérico aumenta igual o más de 1g/dL, si el componente M de menor valor fue >5g/dL
- Componente M urinario (incremento absoluto debe ser >200 mg en gr/24 horas).
- Sólo cuando los niveles del componente M en sangre/orina no son medibles, la disminución en diferencia entre la FLC comprometida y no comprometida (incremento absoluto debe ser > a 10mg/ml).
- Sólo cuando los niveles del componente M en sangre/orina ni las FLC son medibles, el porcentaje de células plasmáticas en MO. Se requiere incremento de más de 10% de células plasmáticas en MO.
- Claro crecimiento de los plasmocitomas, o clara aparición de nuevas lesiones óseas o aumento en el número, o extensión de las lesiones preexistentes.
- Hipercalcemia atribuible a la enfermedad.

Recaída Clínica

Se requiere uno o más de los siguientes:

- Claros indicadores de aumento de la enfermedad o de disfunción orgánica CRAB.
- Aparición de nuevos plasmocitomas tejidos blandos u óseos.
- Claro aumento de tamaño de lesiones óseas o plasmocitoma, definido como un aumento del 50% y de al menos 1 cm.
- Hipercalcemia (>11mg/dL).
- Disminución de 2 gr/dl de la Hb no relacionado a tratamiento u otras condiciones
- Aumento en la creatinina de 2 mg/dL, atribuible a MM.
- Hiperviscosidad atribuible a paraproteína.

Recaída desde una RC

- Reparición del componente M por electroforesis o inmunofijación.
- Aparición de >5 % de células plasmáticas clonales en MO
- Aparición de cualquier signo de progresión (plasmocitomas, lesiones líticas nuevas, hipercalcemia.)

*Todos requieren 2 mediciones, consecutivas, en diferentes tiempos, antes del inicio del nuevo tratamiento.

11. RADIOTERAPIA

La radioterapia del mieloma múltiple está indicada como paliación del dolor, o como paliación de otros síntomas secundarios a la masa tumoral, dependiendo de la localización (por ejemplo, déficit neurológico por compresión medular). Los principios generales del tratamiento consideran la brevedad (usar el menor número posible de sesiones de radiación para conseguir el resultado esperado) y la economía en la irradiación de tejido sano (restringir el volumen de radioterapia a la zona sintomática y el uso de técnicas conformacionales para limitar la cantidad de tejido que recibe dosis altas de radiación). La radioterapia no se debe considerar como tratamiento de primera línea en lesiones óseas con riesgo de fractura, sino que esos casos se deben evaluar para tratamiento traumatológico y solo se indica radioterapia en casos no susceptibles de operar.

11.1. Consideraciones generales del tratamiento

- Simulación con tomografía computada, técnica conformacional, con rayos X de 6 a 18 MV, según la disponibilidad del centro.
- Para alivio del dolor las dosis y fraccionamiento aceptables pueden ser 8 Gy en una fracción, 20 Gy en 5 fracciones, o 30 Gy en 10 fracciones.
- En los casos en que se debe obtener una mayor duración del control local (compresión medular o paciente que será candidato a trasplante de médula ósea) se prefiere usar 30 Gy en 10 fracciones.

11.2. Radioterapia del plasmocitoma solitario

El plasmocitoma solitario (óseo o extraóseo) se trata primariamente con radioterapia. Para conseguir un adecuado control local en estos casos, el tratamiento debe usar dosis de radiación mayor a las del contexto paliativo y se debe prestar atención detallada al volumen de tratamiento, extensión subclínica de la enfermedad y la morbilidad que arriesgan los órganos vecinos.

Especificaciones de este tratamiento:

- Simulación con tomografía computada, usando además PET o RM para definir la extensión de la enfermedad.
- Tratamiento con técnica conformacional, con rayos X de 6 a 18 MV, según la disponibilidad del centro.
- En tumores menores a 5 cm, 35 a 40 Gy, dosis total, en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy.
- En tumores de 5 cm o más dosis total de 40 a 50 Gy en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy.
- Los plasmocitomas extraóseos tienen tasas de control local inferiores a las del plasmocitoma óseo, por lo que se recomiendan dosis de 40 a 50 Gy en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy.

El ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) publicó las recomendaciones de radioterapia para mieloma y plasmocitoma en 2018 (46).

12. SEGUIMIENTO

De por vida hacer seguimiento con cada 3 meses con hemograma, creatinina, BUN, examen de orina completo, calcio, albúmina, calcio iónico, EFP, inmunofijación (IFx) o cadenas livianas (FLCs) según sea el caso, cuantificación cadenas livianas (41).

13. NUEVAS DROGAS

Otras drogas que podrían evaluarse en un futuro protocolo son; carfilzomib, daratumumab y pomalidomida (47-50).

14. MANEJO PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA

La sospecha se realiza en pacientes que presenten alguno de los siguientes síntomas o alteraciones de laboratorio:

- Anemia, VHS>100, falla renal sin una causa conocida, proteinuria no dependiente de albúmina, dolores óseos, fracturas patológicas, hipercalcemia.

En estos casos debe realizarse screening con EFPs, IFxs y FLCs.

Derivar si el screening muestra paraproteína.

Derivar a urgencia si existe síndrome urémico, anemia severa, fractura, hipercalcemia.

15. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	Comité DAC*	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Ciclofosfamida	X			
Dexametasona	X			
Talidomida	X			
Melfalán	X			
Prednisona	X			
Bortezomib en candidatos a TPH	X			
Lenalidomida en candidatos a TPH	X			
Bortezomib en no candidatos a TPH		X**		
Lenalidomida en no candidatos a TPH		X		
Carfilzomib				X
Daratumumab				X
Pomalidomida				X

*Comité de Drogas de Alto Costo; Estas drogas serán evaluadas según las indicaciones explicitadas en el ordinario de DAC.

**Esto sólo válido para los esquemas VRD y VTD-PACE, los esquemas con Bortezomib que no sean GES ni DAC, se deberán solicitar como parte del programa general de FONASA.

REFERENCIAS

1. Peña C, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile* 2018; 146: 869-875.
2. Kyle et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018; 378:241-249.
3. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, Dispenzieri A, Song KW, Kyle RA. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120:4292-5.
4. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, Merlini G. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 Oct 4;132(14):1478-1485.
5. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Dec 3. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
6. Femand JP et al, How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS).*Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3583-90.
7. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(6):2037.
8. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS . Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*. 2009;144(1):86.
9. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, Hajek R, San Miguel JF, Sezer O, Sonneveld P, Kumar SK, Mahindra A, Comenzo R, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27(4):780.
10. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007 Jul;138(2):176-85.
11. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):1-12.
12. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2016 Sep;91(9):947-56.
13. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4391-4.
14. Kastritis E, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 2016 128:646.

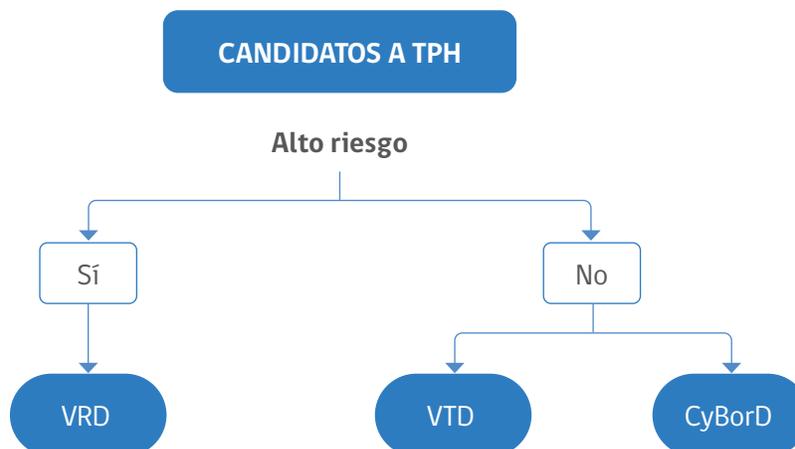
15. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3069–3075.
16. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J.* 2018 Jun 12;8(6):59.
17. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12):e538–48.
18. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3412–20.
19. Palumbo A, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J ClinOncol.* 2015 Sep 10; 33(26):2863–9.
20. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):90–100.
21. Craig B et al, Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia.* 2009 Jul; 23(7): 1337–1341.
22. Rajkumar S, et al. *Am J Hematol* 2011; 86:57. Rajkumar S, et al. *Lancet Oncol* 2010; 11:909.
23. Cavo M et al, Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010; 376(9758):2075–85.
24. Cavo M et al, Bortezomib–thalidomide–dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib–cyclophosphamide–dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia.* 2015 Dec;29(12):2429–31.
25. Kaufman JL et al, Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer.* 2010; 116(13):3143–51.
26. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3279–3289.
27. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HO-VON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia.* 2018 Feb;32(2):383–390.
28. Wijermans P et al, Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J ClinOncol.* 2010; 28(19):3160–6.
29. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006 Nov 15;108(10):3289–94.
30. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012 Jan 5;119(1):7–15.

31. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17.
32. Rajkumar SV et al, Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1):29-37.
33. Zonder JA et al, Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood.* 2010; 116(26):5838-41.
34. Morgan G et al, The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*-2011-06-357038.
35. Morgan GJ et al, Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res.* 2013 Nov 1; 19(21):6030-8.
36. Wijermans P et al, Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J ClinOncol.* 2010; 28(19):3160-6.
37. Walther C, Podoll AS, Finkel KW. Treatment of acute kidney injury with cast nephropathy. *Clin Nephrol.* 2014 Jul;82(1):1-6.
38. J Laubach, L Garderet, A Mahindra, G Gahrton, J Caers, O Sezer, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* (2016) 30, 1005-1017.
39. Segeren CM et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105:127-130.
40. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2010; 116: 40.
41. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia.* 2014 May;28(5):981-92.
42. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):1989-99.
43. Yee AJ, Raje NS. Denosumab for the treatment of bone disease in solid tumors and multiple myeloma. *Future Oncol.* 2018 Feb;14(3):195-203.
44. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, et al, International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34(13):1544-57.
45. Kumar et al, International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016; 17: e328-46.

46. Tsang RW, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmocytoma and Multiple Myeloma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101:794-808.
47. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27.
48. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
49. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:1319-1331.
50. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, Gisselbrecht C, Laane E, Pignatti F The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist.* 2015 Mar; 20(3):329-34.

ANEXOS

1. Algoritmo para pacientes con MM candidatos a TPH



Observación: Logrando las respuestas requeridas, no demorar en presentar a trasplante autólogo. La indicación de TPH será evaluada caso a caso por el comité ministerial de TPH, el cual determinará su pertinencia.

En pacientes no candidatos, pero fit (por ejemplo 70 años, fit), se manejará de la misma forma.

2. Algoritmo para pacientes con MM no candidatos a TPH

