

Mieloma múltiple, un cáncer potencialmente curable

El mieloma múltiple es una enfermedad aún considerada incurable, que en su desarrollo clínico puede alterar dramáticamente la calidad de vida debido a la afectación ósea, la vulnerabilidad a las infecciones y la afectación de la función renal, entre otras dianas patológicas. Afortunadamente, algo que parecía imposible apenas hace 15 años, - cuando la mediana de la supervivencia no superaba los 35-40 meses- , hoy se ha conseguido mejorar la calidad de vida, prolongar las medianas de los tiempos libres de progresión a 4-6 años, en función de la edad, y medianas de supervivencia en muchos estudios aún no alcanzadas, lo que permite pensar en el MM como un cáncer “potencialmente curable”.

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más común. Representa entre el 1 y el 1,8% de todos los cánceres, y constituye el 12% de los diagnósticos de neoplasias hematológicas. En España, aunque no existen registros epidemiológicos sobre esta patología, se estima una incidencia en adultos de cuatro casos anuales por 100.000 habitantes/año.

El MM, que está incluido entre las consideradas enfermedades raras, es la consecuencia de la transformación maligna de las células plasmáticas que, fisiológicamente localizadas en la médula ósea, producen inmunoglobulinas. El proceso de malignización implica una proliferación clonal que desplaza a las células plasmáticas normales, asociándose, en más del 90% de los casos, a la producción de una inmunoglobulina monoclonal. La osteopenia, las lesiones osteolíticas, las fracturas patológicas en cualquier localización, la inmunoparesia y las infecciones asociadas, junto con la afectación renal por depósito de cadenas ligeras libres, también la anemia y la trombopenia constituyen las complicaciones más frecuentes dentro de un repertorio clínico extraordinariamente complejo.

Variedades y subtipos de MM

En todos los casos, el MM se precede de una gammapatía monoclonal inicialmente de significado incierto (GMSI) consecuencia de los primeros cambios oncogénicos en las células plasmáticas. La GMSI es una condición relativamente frecuente, en la gran mayoría de



Juan José Lahuerta

Presentación clínica del mieloma múltiple

Signos y síntomas en el momento del diagnóstico	Frecuencia (%)
Proteína M en sérum u orina	97
Lesiones líticas, osteoporosis	79
Anemia	73
Dolor óseo espontáneo	66
Fatiga	
Creatinina > 2 mg/dl	19
Hipercalcemia	13
Pérdida de peso	12
Infecciones recurrentes	<15
Hiperviscosidad	<7
Parestesia	<5
Fiebre tumoral	

Fuente: ICO-ICS Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. Marzo 2021

los casos benigna, con un riesgo de progresión a MM estimado en el 1% anual. En algunos pacientes se puede reconocer una forma intermedia de MM, más avanzada que la GMSI, denominado MM indolente o quiescente capaz de progresar a MM activo sintomático con una frecuencia del 10% por año durante los primeros 5 años, del 3% durante los siguientes 5 años y posteriormente al 1,5% anual. En base a los factores de riesgo (inmunoparesia, cuantificación y tipo de la inmunoglobulina involucrada, perfil genético), el Grupo Español del Mieloma, adscrito a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), aconseja el tratamiento de aquellos pacientes con mieloma quiescente que tienen un riesgo $\geq 50\%$ de progresar a MM sintomático en dos años (alto riesgo). Estos pacientes requieren tratamiento precoz y son llamados de alto riesgo.

La detección de una GMSI exige el control de la evolución de la paraproteína y de los parámetros de sangre periférica, que tanto en los casos de riesgo como ante la sospecha de un MM quiescente deberá ser realizado en un Servicio de Hematología para detectar precozmente la necesidad de tratamiento del MM indolente o el diagnóstico MM activo.

El 50% de los pacientes que se diagnostican de esta y otras enfermedades de células plasmáticas tienen, por lo general, más de 65 años, y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años.

Según datos de países con registros de MM disponibles, los avances en el tratamiento de la enfermedad han multiplicado su prevalencia hasta 35-40/100.000. Esto significa una estimación de hasta los 20.000-25.000 casos simultáneos con MM activos en tratamiento en España. En este sentido, el **Dr. Juan José Lahuerta**, *hematólogo del Hospital 12 de Octubre de Madrid y miembro del Grupo Español de Mieloma (GEM-PETHEMA)*, de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), reconoce que "abandonado a su evolución

Recomendaciones del Grupo Español de Mieloma para el manejo de los pacientes con MM durante la pandemia

Recomendaciones generales:

- Insistir a los pacientes y sus familiares en su vulnerabilidad y extremar las recomendaciones generales para evitar la infección por SARS-Cov-2: mascarilla en su domicilio si no viven solos y lavado de manos muy frecuente.

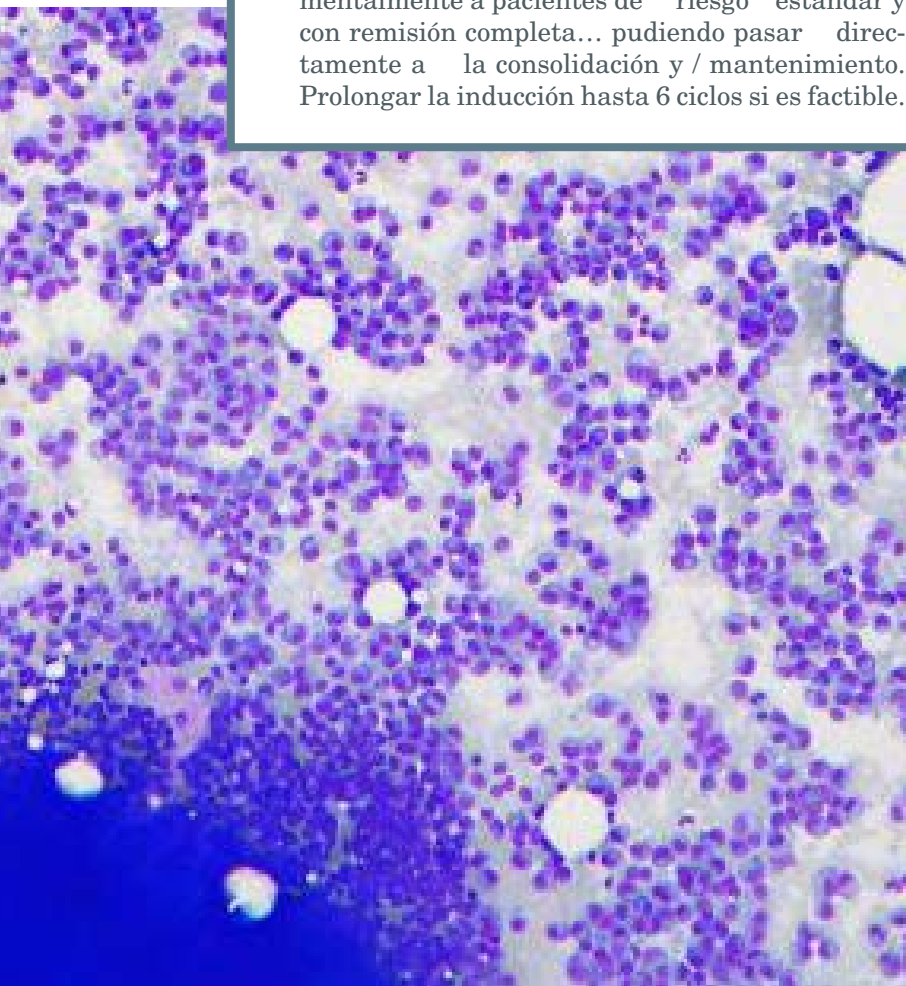
Recomendaciones especiales:

- No privar de tratamiento a los pacientes con enfermedad activa que lo requieran.
- Optimizar los circuitos de los pacientes en los hospitales para evitar la exposición.
- Realizar visitas telefónicas si es posible y pautar tratamientos de administración oral, no olvidando que el alquilante vía oral, fundamentalmente la ciclofosfamida, es un tratamiento efectivo que puede combinar con los diferentes estándares de tratamiento.
- Si no es necesario, reducir o eliminar la administración de dexametasona.
- Optimización e individualización del manejo de pacientes con tratamiento activo:
- *Pacientes jóvenes candidatos a Trasplante:* Retrasar el TASPE si es posible lo cual afectaría fundamentalmente a pacientes de riesgo estándar y con remisión completa... pudiendo pasar directamente a la consolidación y / mantenimiento. Prolongar la inducción hasta 6 ciclos si es factible.

- *Pacientes mayores no candidatos a Trasplante:* Tratamientos de administración oral que eviten las visitas frecuentes al hospital. Administrar tratamientos para 2-3 meses con monitorizaciones telefónicas.
- *Pacientes en recaída:* Las mismas recomendaciones anteriores y si los pacientes están recibiendo tres fármacos, la respuesta es buena y uno es de administración sistémica, valorar suspenderlo temporalmente y mantener los de administración oral. Reducir los corticoides en la medida de lo posible.

Recomendaciones para ensayos clínicos:

- Seguir las recomendaciones de la AEMPS para los pacientes en ensayos clínicos.
- Paralizar temporalmente el reclutamiento de nuevos pacientes en los ensayos clínicos debido a su complejidad y para evitar la sobrecarga del sistema sanitario que está teniendo que asumir un esfuerzo sin precedentes. Esta norma aplica fundamentalmente a los ensayos más experimentales, mientras que en el caso de los fase III se valorará cada caso individualmente, valorando el riesgo/beneficio.
- Continuar con el tratamiento de los pacientes ya reclutados siempre que la institución pueda asumirlo, con la premisa que los pacientes deben realizar el menor número de visitas posibles.



el mieloma es una de las enfermedades más incapacitantes que existen, sin embargo no es incurable, además, gracias a los avances terapéuticos se ha conseguido mejorar la calidad de vida del paciente". "A finales de los 90 la supervivencia de estos pacientes no superaba los 30 meses en el mejor de los casos, y 20 años después casi la hemos cuadruplicado", afirma.

La experiencia y formación en la enfermedad que la integración dentro de GEM-PETHEMA ha supuesto en los más de 80 hospitales españoles que colaboran en los ensayos clínicos del Grupo junto con la mayor eficacia de los tratamientos disponibles está aumentando la frecuencia de los diagnósticos tempranos lo que se traduce en una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, el Dr. Lahuerta destaca el alto nivel del manejo del MM en nuestro país, de tal forma que asegura convencido que actualmente "se trata con la misma calidad en cualquier punto de la geografía española independientemente de su ubicación".

Tratamientos altamente costosos

En líneas generales, el objetivo del tratamiento es reducir la masa tumoral, y alcanzar la máxima respuesta posible, reducción inicialmente medida por la evolución de la paraproteína, llegando a la Remisión Completa y finalmente a la negativización de la Enfermedad Mínima Residual en la médula ósea medida con técnicas

Grupo Español de Mieloma, un referente a nivel mundial

El Grupo Español de Mieloma (GEM) fue constituido en el año 2000, entre cuyos fundadores se encuentra el Dr. Lahuerta. El grupo está integrado en la Fundación PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología), que proporciona el complejo apoyo logístico para el desarrollo de los programas de investigación clínica y biológica del GEM. La colaboración se vertebró en torno a un proyecto de estrategia terapéutica común al cual se asociaron también estudios biológicos avanzados. En estos momentos, el GEM incluye 80 hospitales españoles y tres centros de referencia biológica: Hospital 12 de Octubre; Hospital Clínico de Salamanca; y Clínica Universitaria de Navarra.

“Nuestro grupo está considerado como uno de los más importantes del mundo, y es un referente internacional. Formamos parte del International Myeloma Working Group, la European Myeloma Network y colaboramos regularmente con otros grupos cooperativos internacionales. Tanto desde el punto de vista clínico como biológico hemos hecho aportaciones de gran relevancia, superando las 140 publicaciones internacionales”, indica este miembro que encabeza el GEM.

En la última década, este equipo ha tratado a 4.870 pacientes, 3.093 en ensayos clínicos y 1.777 en estudios post-autorización.

Entre otros logros conseguidos cabe destacar el primer estándar terapéutico en personas con mieloma múltiple que no son candidatos a trasplantes. En pacientes candidatos a trasplante, logró en 2005 el primer estándar terapéutico reconocido por la FDA y por la EMA, que consolidó el valor de la combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona.

“También hemos establecido un nuevo paradigma terapéutico en el manejo del mieloma indolente de alto riesgo, con una publicación en la revista New England Journal of Medicine”, señala el Dr. Lahuerta.

De su actividad reciente cabe destacar la conclusión el pasado mes de diciembre de seis ensayos clínicos, según información de la SEHH, tales como GEM2012, GEM2014, GEM-POMCYDEX (observacional), QUIREDEX para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple latente con alto riesgo de progresión, GEM-KYCYDEX para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída y GEM-CLARIDEX para el tratamiento inicial del mieloma múltiple.

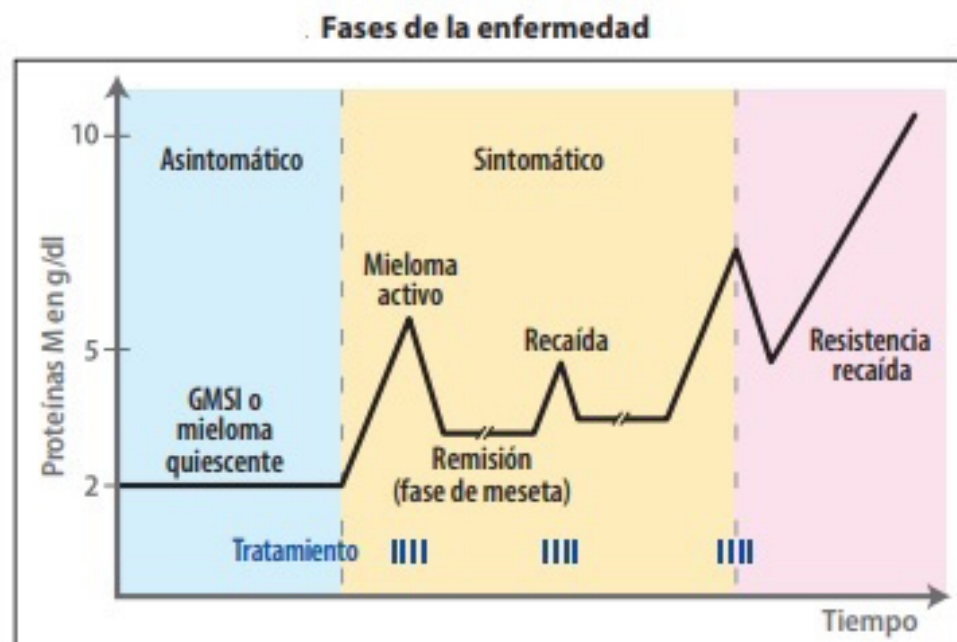
Además, el Grupo está involucrado en otros tres ensayos clínicos: GEM2017FIT para pacientes de edad avanzada, de entre 65 y 80 años, diagnosticados ‘de novo’ de mieloma múltiple, GEM-CESAR (incluyendo rescate) para pacientes menores de 65 años con mieloma quiescente de alto riesgo y GEM-SELIBORDARA para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída.

de citometría multiparamétrica capaces de detectar células plasmáticas clonales con una sensibilidad de $\geq 10^{-6}$, junto con la eliminación de signos de actividad tumoral en las lesiones óseas en el PET/TC

En un porcentaje variable de pacientes es posible alcanzar una “curación funcional”, cuyo significado a largo plazo es aún desconocido.

Sin embargo, uno de los problemas a los que hay que enfrentarse en cuanto a los tratamientos del MM, según incide el Dr. Lahuerta, es el elevado coste. “Puede llegar a los 12.000 euros mensuales durante casi un año, a lo que hay que sumar, en muchas ocasiones, un trasplante autólogo, seguido de un tratamiento de mantenimiento cuyo coste alcanza los 7.000-8.000 euros mensuales de forma indefinida o hasta la progresión. Si se multiplica por el número de enfermos el gasto público supone un gasto de miles de millones. Hoy el tratamiento óptimo del MM solo es posible en el mundo desarrollado, en países con potentes sistemas públicos de salud. Como en otras enfermedades oncológicas,

también en el MM serían bien recibidos programas de investigación clínica destinados a evaluar esquemas de tratamiento asequibles a contextos sociales menos favorecidos”.+



Fuente: Fundación Internacional del Mieloma

MIELOMA MÚLTIPLE

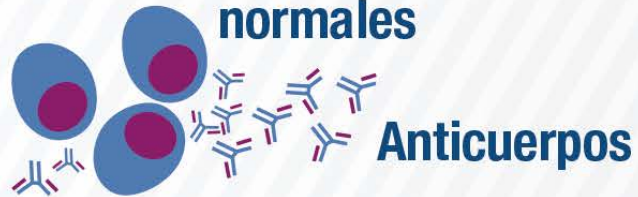
Afecta a las células plasmáticas, un tipo de glóbulo blanco que se localiza preferentemente en la médula ósea

Médula roja donde se elaboran las células plasmáticas



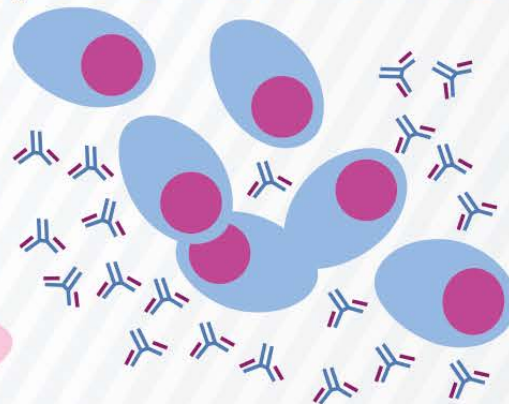
Hueso

Células plasmáticas normales



Anticuerpos

Células de mieloma múltiple (células plasmáticas anormales)



INCIDENCIA



65 años



1% todos los cánceres
10% cánceres hematológicos

TRATAMIENTO

ACTUAL



quimio

FUTURO



Más potentes, menos tóxicos y más ajustados al origen de la proliferación tumoral



Terapia génica