

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MIELOMA MÚLTIPLE.

NUEVAS PERSPECTIVAS

MULTIPLE MYELOMA.

NEW APPROACHES

Autor:

Romero Monleón, Alberto

Director:

Soria Navarro, Joaquín

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Curso: 2019/2020

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	6
RESULTADOS	7
1. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES (GM)	7
2. MIELOMA MÚLTIPLE	7
2.1 MADURACIÓN NORMAL DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS	7
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
2.3 PATOGENIA	8
2.4 BIOLOGÍA MOLECULAR	10
2.4.1 Microambiente	11
2.4.2 Supresión inmunitaria	11
2.4.3 Moléculas coinhibidoras	12
2.5 CLÍNICA	12
2.6 DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	13
2.7 PRINCIPALES CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS	16
2.7.1 Cuantificación de la plasmocitosis	16
2.7.2 Morfología celular y otros aspectos citológicos	16
2.7.3 Patrones de afectación	19
2.7.4 Información inmunohistoquímica	20
2.7.5 Alteraciones en el estroma	21
2.7.6 Datos morfológicos de osteopatía	21
2.7.7 Investigación de amiloidosis	21
2.8 COMPLICACIONES RENALES	22
2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO	22
2.10 FACTORES Y ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICOS	22
3. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE	24
3.1 INTRODUCCIÓN	24
3.2 ESTRATEGIAS DE INDUCCIÓN	25
3.2.1 Terapia de inducción en triplete	25
3.2.2 Terapia de inducción cuádruple (anticuerpos anti CD38)	25
3.3 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASPE)	26

3.3.1 Régimen de acondicionamiento	26
3.4 TRASPLANTE ALOGÉNICO	27
3.5 OBJETIVOS Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA.....	27
3.6 TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN Y DE MANTENIMIENTO.....	27
3.7 TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TASPE.....	28
4. NUEVAS PERSPECTIVAS	28
4.1 DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÉLULAS TUMORALES.....	29
4.1.1SLAMF7 y elotuzumab	29
4.1.2 CD38 e isatuximab	29
4.1.3 Interleucina-6 y siltuximab.....	29
4.2 ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS (bsAb) O ANTICUERPO BiTE (ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ACOPLADOS A CÉLULAS T).....	29
4.3 CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO (INMUNOQUIMIOTERAPIA)	30
4.4 INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO (IPC)	30
4.5 TERAPIA CELULAR ADOPTIVA (TCA).....	30
4.6 VACUNA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS	31
4.7 VIROLOGÍA ONCOLÍTICA	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	38

ABREVIATURAS

ADC: Conjugado anticuerpo-fármaco

ADCC: Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

ADCP: Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos

AL: Amiloidosis primaria

AMO: Aspiración de médula ósea

BCMA: Antígeno de maduración de las células B

BiTE: Anticuerpos biespecíficos acoplados a células T

BMO: Biopsia de médula ósea

BMSC: Células del estroma de la médula ósea

Bregs: Células B reguladoras

bsAb: Anticuerpos biespecíficos

CD: célula dendrítica

CEACAM: Moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario

CM: Componente monoclonal

CRAB: Hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas

CTL: Linfocitos T citotóxicos

CTLA-4: Antígeno 4 asociado a linfocitos T

D-VRD: Daratumumab + velcade (bortezomib) + revlimid (lenalidomida) + dexametasona

FG: Filtrado glomerular

FISH: Hibridación fluorescente in situ

FLC: Cadena ligera libre

GM: Gammapatía monoclonal

GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto

HDM: Melfalán a altas dosis

IMWG: Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma

IDO: Indoleamina 2,3-dioxigenasa

IL: Interleucina

IMiD: Fármaco inmunomodulador

IP: Inhibidor de proteasoma

IPC: Inhibidor del punto de control

IR: Insuficiencia renal

KRD: carfilzomib + revlimid (lenalidomida) + dexametasona

LFA-1: Antígeno 1 asociado a función linfocitaria

LPL: Linfoma plasmocítico

mAB: Anticuerpos monoclonales

MDSC: Células supresoras derivadas de mieloides

MM: Mieloma múltiple

MO: Médula ósea

MQ: Mieloma quiescente

MRD: Enfermedad mínima residual

NK: Natural killer

PD-1: Receptor de muerte programada

PD-L1: Ligando del receptor de muerte programada

PET: Tomografía por emisión de positrones

RC: Respuesta completa

Rd: Revlimid + dexametasona

RMN: Resonancia magnética

SG: Supervivencia global

SI: Sistema inmunitario

SLP: Supervivencia libre de progresión

TAC: Tomografía axial computarizada

TASPE: Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

TGF: Factor de crecimiento transformante

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

TRegs: Linfocitos T reguladores

VCD: Velcade (Bortezomib) + ciclofosfamida + dexametasona

VD: Velcade (Bortezomib) + dexametasona

VGPR: Muy buena respuesta parcial

VMP: Velcade (bortezomib) + melfalán + prednisona

VRD: Velcade (bortezomib) + revlimid (lenalidomida) + dexametasona

VTD: Velcade (Bortezomib) + talidomida + dexametasona

RESUMEN

El mieloma múltiple es una neoplasia monoclonal de células plasmáticas clínica y genéticamente heterogénea, que evoluciona desde una etapa premaligna llamada gammapatía monoclonal de significado incierto, pasando por el mieloma quiescente, hasta llegar al mieloma múltiple sintomático. Esta entidad constituye el 1,5% de todas las neoplasias y el 15% de las hematológicas, con una mayor incidencia en torno a los 70 años, siendo infrecuente por debajo de los 50. Abarca un conjunto de anomalías citogenéticas diversas, que ocurren en diferentes momentos de la enfermedad, las cuales tienen valor en la cuantificación de riesgo de progresión y en su manejo terapéutico. Las células tumorales tienen diferentes mecanismos para asegurar su supervivencia a través de interacciones con la médula ósea y células inmunosupresoras para eludir el sistema inmune, que confiere a la enfermedad un pronóstico adverso, siendo una enfermedad incurable hoy en día.

El principal objetivo de este trabajo es profundizar y comprender la heterogeneidad y comportamiento de esta patología, con más detalle en la biología molecular, las características histopatológicas y el inmunofenotipo de las células tumorales. La visión general y a la vez específica de esta enfermedad, permite una mejor comprensión de los fármacos usados en su tratamiento y de la gran novedad de terapias que están surgiendo en los últimos años. Esto está provocando un cambio en el paradigma del tratamiento del mieloma múltiple, con una perspectiva que combina la mayor efectividad posible con la individualización de cada paciente y su calidad de vida. Todo ello se traduce en una mejora en los datos de supervivencia y en la duración de los períodos libres de recaída.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple, célula plasmática, gammapatía, histopatología, microambiente, inmunoterapia, nuevas terapias.

ABSTRACT

Multiple myeloma is a clinically and genetically heterogeneous monoclonal plasma cell neoplasm which evolves from a premalignant stage called monoclonal gammopathy of undetermined significance, through quiescent myeloma to symptomatic multiple myeloma. This entity constitutes 1.5% of all neoplasms and 15% of haematological ones, with a higher incidence around the age of 70, being infrequent below the age of 50. It covers a set of various cytogenetic abnormalities which occur at different stages of the disease and which are important for the quantification of the risk of progression and its therapeutic management. Tumor cells act in different ways to ensure their survival through interactions with the bone marrow and immunosuppressive cells to elude the immune system. Thus, the disease has an adverse prognosis and it is incurable nowadays.

The main objective of this final project is to understand and look deeply into the heterogeneity and behavior of this pathology, focusing on molecular biology, its histopathological characteristics and the immunophenotype of tumor cells. The general and specific view of this disease allows a better understanding of the drugs used in its treatment and the new therapies that have emerged in recent years. This causes a change in the paradigm of multiple myeloma treatment, from a perspective which combines the highest effectiveness and the individualization of each patient and their quality of life. All of this means an improvement of survival data and longer relapse-free periods.

KEYWORDS: Multiple myeloma, plasma cell, gammopathy, histopathology, microenvironment, immunotherapy, new therapies.

INTRODUCCIÓN

En esta revisión bibliográfica se aborda desde un punto de vista general la enfermedad del mieloma múltiple, una neoplasia de las células plasmáticas que está experimentando un gran avance en los últimos años, sobre todo en el diagnóstico y tratamiento. El trabajo se fundamenta en interés de comprender esta entidad, por lo que cuenta con un amplio marco teórico que explica sus procesos patológicos desde la citogenética, su fisiopatología a nivel celular y los cambios histológicos que sufre la célula plasmática tumoral, así como los criterios diagnósticos, pronósticos, tratamiento y las nuevas terapias que se están desarrollando para hacerle frente.

El tratamiento del mieloma múltiple es una investigación que está en auge dentro de la comunidad científica, puesto que la mejora paulatina en la supervivencia y periodos libres de recaídas, retrasándolas cada vez más, es notoria. El primer fármaco específico utilizado en esta enfermedad fue el melfalán, nacido en la década de 1950, al que se le unió el trasplante autólogo de células madre en los años 90. Es en la década de los 2000 cuando surgen los nuevos fármacos que hoy en día se usan para atacar a esta enfermedad, junto con las nuevas terapias que siguen apareciendo. Esta visión histórica explica cómo es posible la cantidad de cambios y beneficios que se está experimentando desde los últimos años, ya que hubo un periodo de tiempo extenso sin novedades terapéuticas que mejoraran el pronóstico.

Las nuevas perspectivas del mieloma múltiple se basan en el progreso en las diferentes combinaciones con los fármacos actualmente disponibles, el desarrollo de la inmunoterapia, la investigación de marcadores específicos de las células tumorales que sirvan como diana terapéutica y la modulación del sistema inmune del huésped para que actúe de forma más efectiva y directa. Todos estos avances se basan en un entendimiento mejor y más preciso de la enfermedad.

A pesar de todos estos avances, esta patología sigue sin tener un tratamiento curativo en la actualidad, no sabemos cuáles serán los estándares del mieloma múltiple en el futuro y qué terapias serán las más efectivas, accesibles y tolerables. Es por ello por lo que en este trabajo se exponen algunas de las terapias más prometedoras apoyándose en el estudio integral de la transformación maligna de la célula plasmática.

MATERIAL Y MÉTODOS

La principal motivación de esta revisión bibliográfica ha sido conocer en mayor profundidad el espectro de entidades que forman el grupo de las gammapatías monoclonales, haciendo hincapié en el mieloma múltiple. De esta forma, la búsqueda se realizó en concordancia a los apartados planteados al comienzo del trabajo, que fueron modificándose según la relevancia y la disponibilidad de la literatura científica.

La información en la que se fundamenta esta revisión surge de artículos científicos recogidos de bases de datos como Pubmed y Medline, introduciendo términos como “*monoclonal gammopathy AND histopathology*”, “*multiple myeloma AND new therapies*”, y por la cantidad de información encontrada la búsqueda se fue perfilando hacia “*microenvironment AND multiple myeloma*”, “*bone marrow AND multiple myeloma*”, “*immunotherapy AND multiple myeloma*” y “*monoclonal antibodies AND multiple myeloma*”. Entre los artículos escogidos se encuentran ensayos clínicos, ensayos multicéntricos, metaanálisis y revisiones bibliográficas. Además, para poder realizar una búsqueda coherente teniendo claro mis objetivos consulté tratados de hematología y anatomía patológica.

La cantidad de información recogida fue abundante, por lo que se seleccionaron los artículos que más encajaban con el objetivo del trabajo, procurando que no resultaran repetitivos ya que se abarcan temas amplios y diferentes dentro de una misma entidad. Es por ello por lo que se trató de seleccionar la bibliografía más reciente posible adecuada a la investigación, sobre todo en los puntos de tratamiento y nuevas perspectivas, que es donde más publicaciones novedosas se encontraron. Uno de los puntos de mayor dificultad en la búsqueda fue la falta de consenso claro en determinados tratamientos, ya que la comunidad científica no es unánime, así como la falta de resultados de ciertas investigaciones puesto que no ha pasado tiempo suficiente para observar sus efectos a largo plazo.

RESULTADOS

1. GAMMAPATÍAS MONOCLONALES (GM)

Las gammapatías son un conjunto de diferentes entidades que comparten como característica principal la proliferación incontrolada de células plasmáticas, que sintetizan inmunoglobulinas. Salvo en el caso de mielomas no secretores, casi siempre se traduce en la aparición de un componente monoclonal (inmunoglobulinas o fragmentos de ellas), denominado proteína, paraproteína o componente M (CM). No siempre se trata de un proceso maligno, existen patologías no neoplásicas que también cuentan con este componente monoclonal. ⁽¹⁾

Dentro de las GM malignas nos encontramos con un amplio abanico de patologías (ver anexo 1):

- Mieloma múltiple (MM)
- MM quiescente.
- MM no secretor
- MM oligosecretor
- MM de cadenas ligeras
- Amiloidosis primaria
- Otras gammapatías malignas: plasmocitoma óseo solitario, plasmocitoma extramedular, plasmocitoma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, síndromes linfoproliferativos, enfermedades por depósito de inmunoglobulinas, síndrome POEMS y leucemia de células plasmáticas. ⁽¹⁾

Dentro de las no malignas, se encuentra la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).

2. MIELOMA MÚLTIPLE

2.1 MADURACIÓN NORMAL DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS

Las células plasmáticas son el producto final de la diferenciación de los linfocitos B, cuya función principal es la producción de anticuerpos. La célula madre hematopoyética multipotencial se decanta por la diferenciación hacia la estirpe del linaje B gracias a factores de transcripción como PU.1, E2A, EBF y PAX5, junto con un reordenamiento de los segmentos genéticos de la cadena pesada de la inmunoglobulina (célula proB). Este hecho permite el paso a célula pre-B, que expresa una forma transmembrana de la cadena pesada en su receptor (pre BCR). A partir de entonces, se produce la expansión clonal y reordenamiento de segmentos del gen de la cadena ligera de la inmunoglobulina, siendo el primer punto de control para el desarrollo de células B. El segundo punto de control radica en la expresión de IgM en la superficie de las células, que migrarán desde la médula ósea (MO) hacia el bazo y nódulos linfáticos. Allí el proceso de presentación antigenica permitirá que la célula se diferencie a célula plasmática. ⁽²⁾

La célula plasmática reconoce a un antígeno gracias a las inmunoglobulinas de membrana (de igual especificidad antigenica) formando parte del receptor BCR. La ausencia de este hecho conduce a la apoptosis de la célula B, por el contrario, si el proceso sigue, se inicia la selección y proliferación clonal, dividiendo su diferenciación en células plasmáticas y células B de memoria. ⁽²⁾

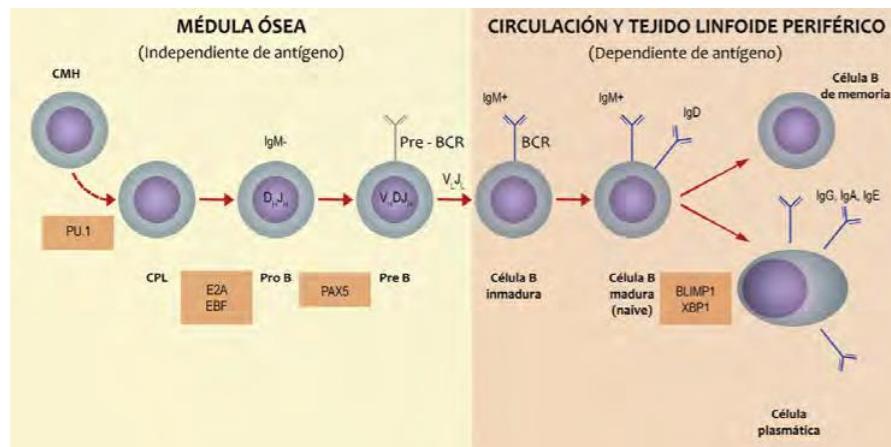


Figura 1: Ciclo de maduración normal de las células plasmáticas.⁽²⁾

El paso de linfocito B a célula plasmática (menos del 1% de las células de la MO, con un diámetro entre los 15 y 30 μm) trae consigo cambios morfológicos tales como la falta de presencia de inmunoglobulina en la membrana celular, aumento de tamaño, mayor proporción de citoplasma, retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi muy desarrollado, secretan una gran cantidad de anticuerpos, se localizan en órganos linfoideos secundarios y lugares de respuesta inmunológica, viven pocos días y adquieren una capacidad de respuesta inmunitaria con mayor intensidad, rapidez y afinidad. ⁽²⁾

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El MM representa el 1,5% de todas las neoplasias y el 15% de las neoplasias hematológicas (es la más frecuente por detrás del linfoma no Hodgkin). Predomina en la población de edad adulta, con una mediana de edad de presentación de 65 años, siendo el 15% el porcentaje de pacientes que tienen la enfermedad por debajo de los 50 años. La incidencia es de 3-5 casos / 100000 habitantes año. Por el momento no tiene cura, tiene un pronóstico heterogéneo de difícil predicción y una supervivencia a los 5 años que no supera el 40% en muchos casos. Está precedida por la GMSI, que ocurre en el 3% de los individuos mayores de 50%, mientras que por debajo de esta edad el porcentaje es de un 0,3%. Puede progresar a MM, siendo importante el aumento del nivel de inmunoglobulina monoclonal.⁽³⁾⁽²⁾⁽⁴⁾

Tiene mayor prevalencia en varones y en la raza negra, contando con una tasa de 8,1 por cada 100000 en varones negros, de 6,1 en mujeres negras, 4,0 en varones caucásicos y 2,7 en mujeres caucásicas.⁽³⁾

2.3 PATOGENIA

El mieloma múltiple, mielomatosis o enfermedad de Kahler es una neoplasia maligna clonal de células plasmáticas clínica y genéticamente heterogénea, que evoluciona desde una etapa premaligna y clínicamente silente, la GMSI. En ocasiones, cuando estudiamos a un paciente por un aumento de

componente M, puede estar a caballo entre una GMSI y MM, llamado mieloma quiescente, asintomático o silente (MQ), un 14% de los pacientes diagnosticados de mieloma. Se trata de una etapa intermedia con mayor riesgo de malignización que la GMSI, en concreto de 10% por año los primeros 5 años, para luego disminuir al riesgo de un 1% por año. Un 25% de los pacientes con MQ se comportan como GMSI estable sin progresión. Estas dos entidades suelen ser asintomáticas, diferenciándose en el nivel de proteína monoclonal secretada o grado de implicación de las células plasmáticas clonales en el examen de MO.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Su etiología no se conoce, se han identificado factores predisponentes genéticos (con mayor incidencia en casos de hermanos de pacientes afectos y en personas de raza negra) y ambientales (exposición de radiación ionizante durante un periodo superior a 15 años).⁽⁷⁾

Como bien indica su nombre, el mieloma múltiple involucra a múltiples huesos del esqueleto axial, particularmente vértebras, cráneo, parte proximal de huesos largos de las extremidades y costillas. La fisiopatología está relacionada con cuatro factores fundamentalmente:

- Anticuerpos o fracciones de anticuerpos patógenos: el anticuerpo se forma por dos cadenas pesadas unidas por su locus IgH y dos ligeras (IgKappa/IgLambda).
Los tipos de MM más comunes son el secretor IgG (55% de los casos), seguido de IgA (20% de los casos) y en menor proporción IgD (1% de los casos), aunque usualmente también puede secretar solo cadenas ligeras libres kappa (κ) o lambda (λ), siendo el 20% de los casos (MM Bence Jones). En raras ocasiones el paciente con MM no tiene componente M (mieloma no secretor). De los pacientes que producen IgG o IgA, el 40% también tiene proteinuria de Bence Jones (presencia urinaria de cadenas ligeras libres). Debido a su tamaño, las cadenas ligeras pueden provocar enfermedades como la amiloidosis, generalmente producida por depósito y precipitados de cadenas kappa que suele afectar al riñón (ya que por su tamaño pueden pasar de la sangre al glomérulo y al túbulo renal), al formar depósitos fibrilares en el glomérulo y produciendo síndrome nefrótico, así como depósitos perivasculares de tejidos varios como el hígado, bazo o corazón. Por otro lado, también pueden formar enfermedades por depósitos amorfos en dichos tejidos, producidos por cadenas kappa.
- Resorción ósea, por sustancias derivadas de la célula tumoral como MIP1α o moduladores de la vía de señalización WNT. Esto da lugar a una supresión de la tarea del osteoblasto, favoreciendo la tarea del osteoclasto y, por tanto, se traduce en fractura patológicas, dolores óseos e hipercalcemia.
- Supresión de la inmunidad humoral. La proliferación de células tumorales inhibe la función de las células B sanas y su producción de anticuerpos, lo que se traduce en un aumento de infecciones.
- Fallo renal. Al deterioro de la función renal ya comentado, se suma la mayor tasa de pielonefritis e hipercalcemia, favoreciendo el fallo renal en un 50% de los pacientes afectos de MM. ⁽⁸⁾

Los estudios de secuenciación de ADN muestran que los genes de las cadenas pesadas de las células del mieloma sufren un cambio de clase e hipermutación somática, es decir, el tumor está compuesto por la progenie de una célula B germinal estimulada por un antígeno. Por lo general, un gen IgH se reorganiza permitiendo que la célula produzca una inmunoglobulina monoclonal, mientras que en un 60-70% de los casos, el segundo gen IgH está involucrado en un conjunto de traslocaciones cromosómicas asociadas al mieloma. Los genes que suelen participar junto con las IgH en estas traslocaciones son el gen CCND1, que codifica la ciclina D1, un importante regulador del ciclo celular; FGFR3, que codifica un receptor de la tirosina quinasa; y MAF, que codifica un factor de transcripción.⁽⁹⁾

Estudios de secuenciación de próxima generación han revelado una serie de otras mutaciones patógenas recurrentes en el mieloma, como la desregulación de genes de la ciclina D, delección del cromosoma 13q, incluidas aquellas que afectan a proteínas de señalización oncogénicas como RAS y BRAF y genes supresores de tumores como p53, los cuales también están mutados en otros tipos de cáncer.⁽⁸⁾

2.4 BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular se refleja en función del subtipo de la enfermedad y la presencia o ausencia de anomalías citogenéticas específicas. Aunque el MM se considera una enfermedad única, realmente es una colección de varias neoplasias malignas de células plasmáticas citogenéticamente distintas. Las anomalías detectadas mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) tienen un importante valor en la clasificación, estratificación de riesgo y manejo de pacientes con MQ y MM. Se puede observar anormalidades citogenéticas recurrentes, que pueden tener un significado diferente según la etapa de la enfermedad.⁽⁹⁾

Podemos diferenciar dos tipos generales de anomalías. Las primarias, clasifican la GMSI y el MM en diferentes subtipos que no se solapan. Se cree que ocurren en la GMSI, pudiendo tener un papel clave en la patogénesis inicial. Por otro lado, las secundarias pueden ocurrir en cualquiera de dichos subtipos, se pueden superponer y ocurrir diferentes anormalidades en un mismo paciente.⁽¹⁰⁾

Pueden ser estudiadas realizando el cariotipo metafásico (citogenética convencional) o mediante FISH. La primera prueba, requiere la proliferación de células y no es sensible para la detección de anormalidades citogenéticas primarias o secundarias. La detección de cualquier anomalía mediante esta técnica indica una forma más proliferativa de MM, y por tanto un pronóstico adverso, mientras que la segunda puede determinar si la anormalidad está presente en el clon de células plasmáticas u otras células hematopoyéticas mediante la tinción de la inmunoglobulina plasmática. La técnica FISH clasifica el MM en subtipos independientemente de cuándo se detectan las anormalidades (ya que las primarias se presentan desde la etapa inicial GMSI), mientras que en las secundarias no se puede determinar el momento de aparición, a menos que haya resultados secuenciales disponibles.⁽¹⁰⁾

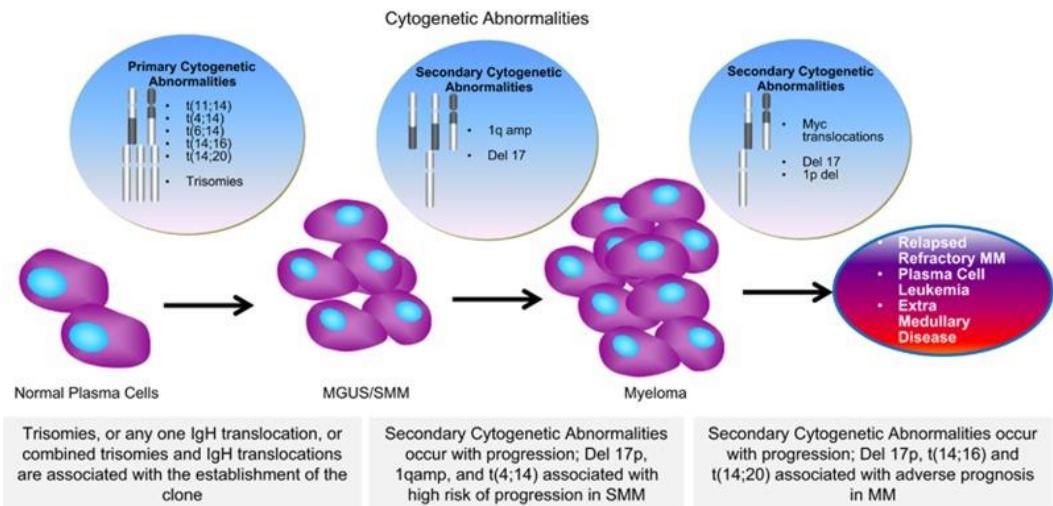


Figura 2: Anomalías citogenéticas en el MM. ⁽¹⁰⁾

Entre las primarias, diferenciamos dos tipos principales: las trisomías y translocaciones, que involucran al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), es decir, un oncogen de un cromosoma se transloca a la región IgH en el cromosoma 14q32. Si las traslocaciones más comunes son t (11;14), t (4;14), t (6;14), t (14;16) y t (14;20), los genes disruptados son, respectivamente, 11q13 (CCND1, gen ciclina D1), 4p16.3 (FGFR-3 y MMSET), 6p21 (CCND3, gen ciclina D3), 16q23 (c-MAF) y 20q11 (MAF-B). Estos subtipos (trisomías y translocaciones) se consideran no superpuestos. ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Por otro lado, las secundarias, que pueden tener lugar varias en un mismo paciente, están asociadas a una adquisición tardía en el curso de la enfermedad. Entre ellas se encuentra la inactivación del gen supresor tumoral p53 (por delección en el cromosoma 17p), la monosomía del cromosoma 13 o alteraciones en el cromosoma 1q21. ⁽¹⁰⁾

2.4.1 Microambiente

Además de las anomalías genéticas ya comentadas, se producen alteraciones en el microambiente de la MO, donde la célula tumoral interactúa con las células del estroma, osteoclastos, osteoblastos, células endoteliales y linfocitos. La interacción entre las células del mieloma y las moléculas de adhesión VLA-4 y LFA-1 (antígeno 1 asociado a función linfocitaria) desencadena una red de citocinas que afecta al desarrollo y pronóstico de la enfermedad. Otra interacción relevante es la existente entre el ligando de quimiocina CXC (CXCL-12) expresado por las células del estroma y su receptor de quimiocina CXC (CSCR-4) ubicado en las células tumorales, involucrado en la movilidad y reordenamientos del citoesqueleto. Asimismo, CXCL-12 regula a VLA-4, facilitando aún más la adhesión. ⁽¹¹⁾

2.4.2 Supresión inmunitaria

Las células del MM tienen mecanismos para escapar de la muerte mediada por el sistema inmune (SI), cuya comprensión puede mejorar la terapia de esta neoplasia. Existen dos subconjuntos de células immunosupresoras: linfocitos T reguladores (Tregs) y células supresoras derivadas de mieloides (MDSC).

Los Tregs suprimen la activación del SI manteniendo la homeostasis de este sistema y favoreciendo la tolerancia hacia autoantígenos. Paradójicamente, pueden favorecer la progresión tumoral al inhibir la respuesta inmunitaria contra el cáncer. Secretan citocinas supresoras como el factor de crecimiento transformante (TGF)- β e IL-10, con capacidad de matar células B, NK y linfocitos T citotóxicos (CTL), secretando granzima-B. Asimismo, suprimen la función de células dendríticas (CD) e inducen la expresión de la enzima inmunosupresora indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que facilita la tolerancia inmunológica. Se ha observado un aumento de Tregs en sangre periférica de pacientes con MM y su menor cantidad implica una mayor supervivencia a largo plazo.

Las MDSC ejercen función supresora agotando aminoácidos esenciales y causando estrés oxidativo, lo que inhibe la función de las células. También interfieren con el tráfico y la viabilidad de los linfocitos Tregs. Se observó un aumento de MDSC en pacientes con MM, ejerciendo una función inmunosupresora activa y que promueve enfermedad. ⁽¹²⁾

Estas interacciones crean un hábitat que facilita la supervivencia y progresión de la enfermedad. Las células del estroma de la MO y del MM producen una citocina clave, IL-6, capaz de inhibir la función de las células NK. La producción de TGF- β por parte de las células tumorales, del estroma y osteoblastos, inhibe las células T, NK y CD. El ligando de proliferación APRIL del antígeno de maduración de las células B (BCMA) es crítico para el crecimiento y supervivencia de las células plasmáticas. Este ligando regula genes implicados en la inmunosupresión en células tumorales y también se une al TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor).⁽¹²⁾

2.4.3 Moléculas coinhididoras

Las moléculas coinhididoras (moléculas de punto de control inmunitario) como el antígeno 4 asociado a linfocitos T (CTLA-4) y el receptor de muerte programada (PD-1), se expresan en las células T activadas. La unión de dichas moléculas a sus ligandos en las células presentadoras de antígeno (APC) da lugar a la inhibición de las células T activas. La célula del mieloma expresa de manera aumentada el ligando de PD-1 (PD-L1), que les confiere una ventaja en la proliferación, mayores niveles de proteínas antiapoptóticas y una menor sensibilidad a la dexametasona y melfalán. Las células tumorales también expresan de manera aumentada moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM), que inhiben la actividad de los linfocitos T anti MM. Las células del estroma de la médula ósea (BMSC) y endoteliales vasculares pueden suprimir la acción de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK a través de la regulación de las vías antiapoptóticas en las células MM, resistencia inducida por la adhesión célula-célula. ⁽¹²⁾

2.5 CLÍNICA

La clínica del MM es variable. En fases precoces es posible encontrar a un paciente asintomático o con síntomas inespecíficos, como astenia, pérdida de apetito y de peso. Cuando la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados suelen presentarse síntomas. La afectación a órganos por parte de la

proliferación de células plasmáticas se engloba con el acrónimo CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas), que se explicará con mayor detalle a continuación. ⁽¹³⁾

De este modo, el dolor óseo está presente en el 53% de los casos, (debido a la osteopatía por osteopenia y/o lesiones osteolíticas que pueden producir fracturas patológicas) así como fracturas patológicas, aumento de sensibilidad sobre la columna lumbar; dolor abdominal, sed y aumento de la diuresis secundarios a hipercalcemia; mayor frecuencia de infecciones debido a la alteración de la función normal del SI; hematomas o sangrado por una producción menor de plaquetas; anemia (en el 45% de los casos); insuficiencia renal (25% de los casos) con toda su patología concomitante; aumento de la viscosidad sanguínea por la paraproteína, que puede provocar dolor de cabeza o confusión. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

2.6 DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico suele ser tardío, lo que requiere un esfuerzo constante para crear conciencia sobre esta entidad, de vital importancia entre los médicos generalistas. Ante un paciente con síntomas de sospecha o asintomático con un componente M, se debe aproximar al posible diagnóstico de MM mediante las pruebas convenientes. La primera a realizar es una analítica sanguínea con estudio de hemograma completo y coagulación, que puede demostrar el hallazgo más frecuente, la anemia, que suele ser normocítica normocrómica. También buscar un dato que informe que la función de la MO está alterada (leucopenia y/o trombocitopenia, aunque pueden ser normales), frotis de sangre periférica y eritrosedimentación. Un dato muy característico en el frotis es la presencia de hematíes aglutinados en “pilas de monedas” o *rouleaux*.⁽¹³⁾⁽⁷⁾

La bioquímica básica debe incluir nitrógeno ureico en sangre, creatinina (mayor o igual a 2 mg/dL en el 20% de los casos), calcio (alrededor del 10% presentan hipercalcemia en el momento diagnóstico), pruebas de función hepática, ácido úrico y LDH. El nivel de β-2 microglobulina también proporciona información pronóstica (<4 mg/L buen pronóstico, 4-8 intermedio y > 8 debe ser vigilado). Su concentración varía con la masa tumoral y la gravedad de la disfunción renal. Será necesaria también la detección y cuantificación de proteínas en suero y orina. Se debe recordar que hay un pequeño porcentaje de MM (1%) que no cuenta con componente M (MM no secretor).⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾

Además, se necesita una electroforesis de proteínas en suero y/u orina, seguida de inmunofijación, inmunoglobulinas cuantitativas y cadenas ligera libres en suero. La electroforesis identifica el componente M con una sensibilidad del 82%, el resto se debe a la secreción únicamente de cadenas ligera monoclonales libres (la llamada proteína de Bence Jones) o MM secretor de IgD (en estos casos el componente M se podría detectar por electroforesis de proteínas en orina). Se muestra una banda bien delimitada y que se tiñe con intensidad produciendo un pico de base estrecha muy típico en el proteinograma, en la región de las gammaglobulinas, a expensas de inmunoglobulina monoclonal y con descenso del resto de inmunoglobulinas. La cifra de proteínas totales suele oscilar entre 7 y 12 g/dL, aunque puede ser incluso mayor. A esta técnica se le puede añadir la inmunofijación (aumento de la

sensibilidad al 93%) para identificar el tipo de componente M, realizándose también si la electroforesis es negativa pero la sospecha de MM es alta. La cuantificación de las inmunoglobulinas se lleva a cabo por medio de técnicas de nefelometría. Las cadenas ligeras libres en suero y su cociente (ratio FLC) confirman el diagnóstico (aumento de la sensibilidad al 97%) y controlan la eficacia terapéutica y datos pronósticos. ⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾

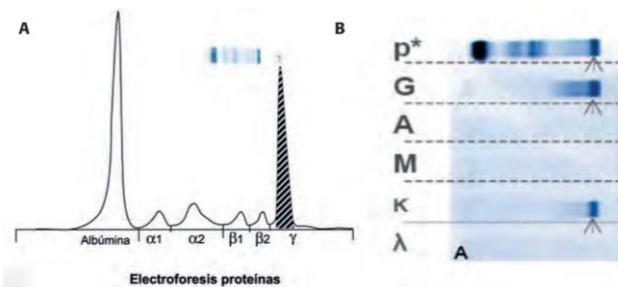


Figura 3: Se muestra un proteinograma y electroforesis con pico monoclonal en la región gamma. B. Inmunofijación con componente monoclonal IgG kappa. ⁽⁷⁾

Mediante electroforesis o inmunofijación de orina de 24 horas podría demostrarse la presencia de cadenas libres monoclonales, conocida como proteinuria de Bence Jones, que suele acompañarse del componente M del suero, siendo menos común su presencia como hallazgo único. ⁽⁷⁾

El examen de MO podrá cuantificar las células plasmáticas. La citogenética y la FISH permiten caracterizar el tipo de anomalías genéticas en el MM. A su vez, debemos realizar una prueba de imagen ósea (RMN, TAC, PET-TAC) que nos permita conocer si existen lesiones asociadas o, como mínimo, radiografías simples del esqueleto para la detección de lesiones osteolíticas. ⁽¹³⁾

Hasta hace relativamente poco, el diagnóstico del MM se basaba en la evidencia de presencia de daño orgánico según el criterio normalmente usado como características CRAB:

- Hipercalcemia (C): Calcio sérico corregido $> 2,75 \text{ mmol/L}$ ($> 11 \text{ mg/dL}$) o $> 0,25 \text{ mmol/L}$ (1 mg/dL) por encima del límite superior normal.
- Insuficiencia renal (R): Creatinina (Cr) $> 173 \text{ mmol/L}$ (2 mg/dL) o aclaramiento $< 40 \text{ mL/min}$ (medio o calculado).
- Anemia (A): Hemoglobina (Hb) $< 10 \text{ g/dL}$ o $< 2 \text{ g/dL}$ del límite inferior normal
- Lesiones óseas (B “Bone”): osteolisis (una o más lesiones osteolíticas en el mapa óseo, TAC o PET-TAC de al menos 5 mm). ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Esta definición de enfermedad clínico-patológica permitía evitar a los pacientes con GMSI ser sometidos a quimioterapia de manera innecesaria, y permitía tratar a aquellos pacientes con MQ con neoplasia maligna en etapa temprana. A pesar de ello, seguía habiendo dudas acerca del manejo óptimo de los pacientes con MQ, al no haber formas confiables de distinguir a los pacientes con MQ premaligno de

aquellos asintomáticos. El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) actualizó, en 2014, los criterios de diagnóstico agregando tres marcadores específicos para aquellos pacientes con ausencia de los criterios CRAB. Dicha actualización está justificada debido a que a los pacientes con un riesgo muy alto de progresión temprana se les debe ofrecer tratamiento para prevenir el daño a los órganos.⁽⁵⁾

Estos tres marcadores son:

- Presencia en la MO de células plasmáticas clonales en un porcentaje mayor o igual al 60%. Dicha afectación es inusual en pacientes en ausencia de características CRAB, progresando de MQ a MM en menos de dos años.
- Relación de cadena ligera libre en suero (FLC, free light chain) entre cadenas kappa y lambda, igual o superior a 100. Este criterio muestra un riesgo de daño sintomático en los órganos terminales del 72% y del 79% para el riesgo de progresión a MM. Asimismo, se agregó el requisito de que la cadena ligera libre involucrada sea igual o superior a 100 mg/L para ser considerado como un evento que define el mieloma.
- Más de una lesión focal diagnosticada por RMN, TAC o PET-TAC con fluorodesoxiglucosa. A lo que el IMWG agregó el requisito de que dichas lesiones tuvieran al menos 5 mm o más, recomendando seguimiento cada 3 o 6 meses en aquellos pacientes que tuvieran una lesión focal solitaria, hallazgos equívocos o infiltración difusa. La presencia de más de una lesión focal se relaciona con un tiempo medio de progresión a enfermedad de 15 meses, progresando un 69% a MM en dos años. ⁽¹⁶⁾⁽⁶⁾

La presencia de uno o más de estos tres criterios es definitoria de MM, incluso en aquellos casos en los que no haya afectación en el órgano final. ⁽¹⁶⁾

La presencia de los tres criterios en ausencia de características CRAB, identifican un subgrupo de pacientes con mieloma latente con un riesgo de progresión entorno al 80% o más en los 2 años siguientes. Este subgrupo representa el 20-30% de los pacientes con MQ. Alrededor del 50% de los pacientes con MQ no progresan en los primeros 5 años, siendo un 30% los que están libres de progresión después de 10 años. Esto quiere decir que la amplificación de estos tres biomarcadores ayuda a definir un grupo de riesgo relativamente pequeño, pero con un amplio impacto. ⁽⁶⁾

La plasmocitosis clonal medular es el criterio diagnóstico principal, que junto con otros factores biológicos nos permite diferenciar varios procesos distintos que siguen un orden cronológico, formando parte de la misma entidad. Esta medición se está volviendo indispensable, junto con la introducción de la tinción inmunohistoquímica CD138 a partir de biopsia de médula ósea (BMO), que vuelve el recuento más preciso. ⁽¹⁷⁾

2.7 PRINCIPALES CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS

2.7.1 Cuantificación de la plasmocitosis

En situaciones de normalidad, la disposición de las células plasmáticas predomina en torno a los vasos sanguíneos, mientras que en situaciones patológicas puede ser focal o distorsionarse debido a la fibrosis concomitante. La realización de aspirado de médula ósea (AMO) frente a BMO para la investigación diagnóstica de MM está en discusión, aunque varios autores afirman la superioridad de la BMO para cuantificar la plasmocitosis que, junto con la incorporación de marcadores monoclonales con técnicas de inmunohistoquímica, permite un diagnóstico mucho más sensible para determinar el grado de infiltración.⁽¹⁴⁾

2.7.2 Morfología celular y otros aspectos citológicos

La morfología de las células plasmáticas en situaciones de normalidad es variada en el frotis con un diámetro entre los 15 y 30 μm . Poseen un citoplasma abundante, basófilo, una gran extensión de retículo sarcoplásmico, un núcleo redondo, excéntrico y pequeño en relación con el citoplasma, con cromatina densamente condensada. La maduración normal de las células plasmáticas sigue la siguiente línea: plasmoblasto, proplasmocito y plasmocito.⁽²⁾

Las células del MM pueden adoptar una morfología variada dividiéndose en cuatro tipos: maduras o plasmocíticas, inmaduras, pleomórficas y plasmoblásticas. No resulta complicado diferenciar el aspecto celular plasmocítico (de tamaño pequeño, núcleo excéntrico con cromatina en “rueda de carro” sin nucleolos, y un citoplasma relativamente amplio, basófilo con casco perinuclear, siendo usualmente indistinguibles de las células normales), del plasmoblástico (tamaño intermedio o grande, con polimorfismo nuclear aumentado y figuras mitóticas, núcleo más centrado con cromatinas inmaduras, laxas, nucleolo evidente y citoplasma escaso) y del pleomórfico (gran polimorfismo nuclear, núcleo polilobulado, multinucleación, nucleolo prominente). De esta manera diferenciamos, respectivamente, el MM en bajo, intermedio o alto grado de malignidad conforme a sus detalles citológicos. Para los tipos pleomórficos y plasmoblásticos se requiere la confirmación inmunohistoquímica.⁽²⁾⁽⁹⁾

Las principales anomalías morfológicas de las células plasmáticas son:

- Coloración acidófila e inclusiones en el citoplasma, por un metabolismo anormal de las inmunoglobulinas.
- Condensación anormal de la cromatina, nucleolo prominente y contorno nuclear irregular.

Es crucial una definición detallada de las alteraciones celulares que nos encontramos para el diagnóstico del MM.

Entre las alteraciones citoplasmáticas encontramos la presencia de los cuerpos de Dutcher (inclusiones invaginadas sobre el núcleo de inmunoglobulinas), cuerpos de Russell (grandes inclusiones citoplasmáticas homogéneas eosinofílicas formadas por acumulación intracelular de inmunoglobulinas),

cuyas células reciben el nombre de Mott o morulares (con número variable de cuerpos de Russell, hasta 100, que además de aparecer en el MM también lo hacen en la GMSI, procesos inflamatorios e infecciosos). Otras alteraciones que encontramos son las células flameadas o tesaurocitos (la dilatación de las cisternas del retículo endoplasmático rugoso y el acúmulo de inmunoglobulinas se relaciona con una coloración rojiza en su citoplasma con la tinción de May Grünwald-Giemsa o tono eosinofílico con hematoxilina eosina, se asocia al MM IgA mayoritariamente), o inclusiones cristalinas (varillas alargadas azurófilas con ultraestructura cristalina ubicadas en el citoplasma, similares a los cuerpos de Auer, de posible procedencia lisosomal) .⁽²⁾⁽¹⁴⁾

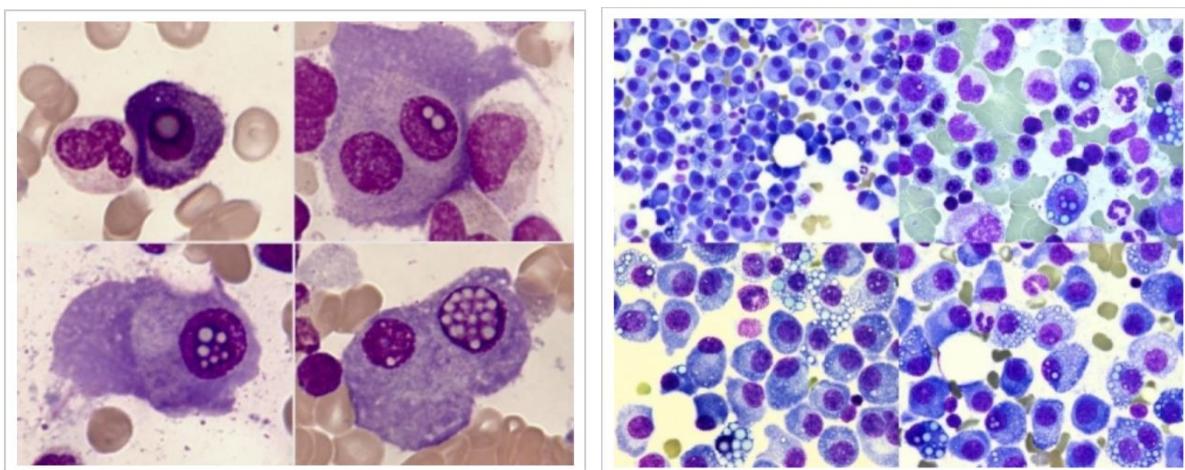


Figura 4: Cuerpos de Dutcher en MM IgA. AMO. Tinción May-Grünwald-Giemsa

Figura 5: Mielograma con infiltración de células plasmáticas atípicas. Se observan cuerpos de Russell (inclusiones citoplasmáticas de aspecto globuloso y naturaleza inmunoglobulínica), las células que los tienen se denominan células de Mott (aspecto morular). También se aprecian cuerpos de Dutcher (inclusiones en el núcleo de la misma naturaleza). Tinción Hematoxilina-eosina.

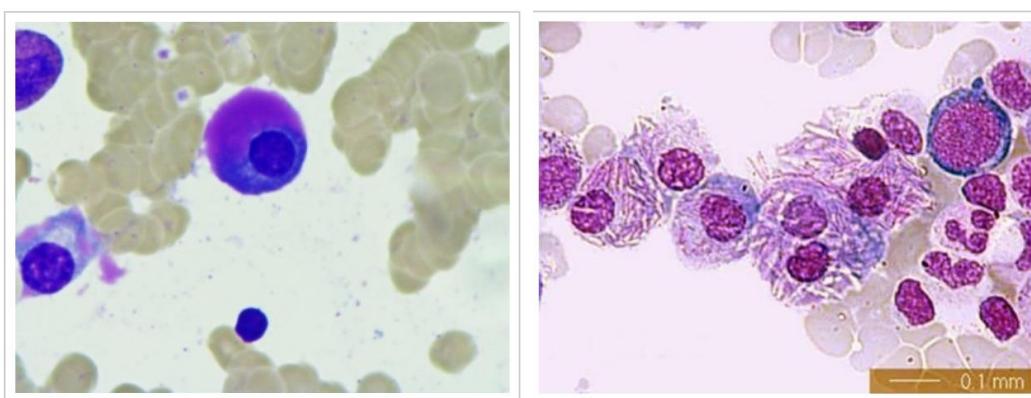
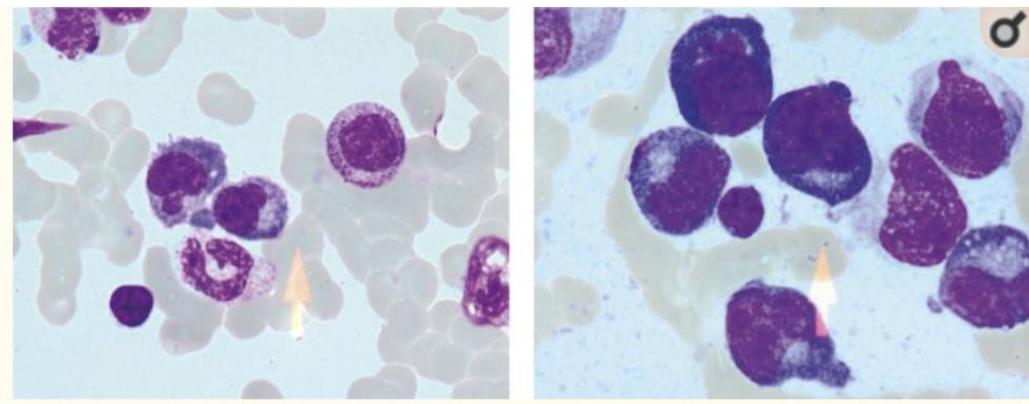


Figura 6: Célula plasmática flameada con depósito citoplasmático de inmunoglobulina de coloración rosácea. MO. Tinción May Grünwald-Giemsa.

Figura 7: Células plasmáticas de mieloma múltiple IgG con inclusiones proteicas. AMO. Tinción May Grünwald-Giemsa.

Entre las características principales de las alteraciones del núcleo se encuentran el contorno nuclear irregular (indicativo de estado avanzado de enfermedad y pronóstico adverso y relacionado con hipodiploidía), y la bi o multinucleación. La presencia de tres o más núcleos y/o nucleolo o cromatina finamente dispersa, indican malignidad, aunque la multinucleación esté presente en un porcentaje reducido de células e incluso están presentes en MO normales, desordenes reactivos o en la GMSI.⁽²⁾

En el mieloma múltiple recidivante, las células plasmáticas son más grandes, con un núcleo y relación núcleo-citoplasma mayores y anisocitosis más grave. Las irregularidades nucleares (núcleo agrandado, cromatina laxa, dispersa e inmadura, con nucleolo visible, presencia de figuras mitóticas, binuclearidad o disociación madurativa núcleo-citoplasmática) en más del 5% de las células neoplásicas afectan significativamente al pronóstico del paciente. Otras características que indican una supervivencia más corta son: relación entre el diámetro nuclear mayor y diámetro citoplasmático mayor de 0,65 o superior; y anisocitosis con una desviación estándar del diámetro citoplasmático mayor > 4,2 μ m.⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾



Figuras 8 y 9: Células plasmáticas con núcleos irregulares. Tinción Giemsa en frotis de MO.⁽¹⁸⁾

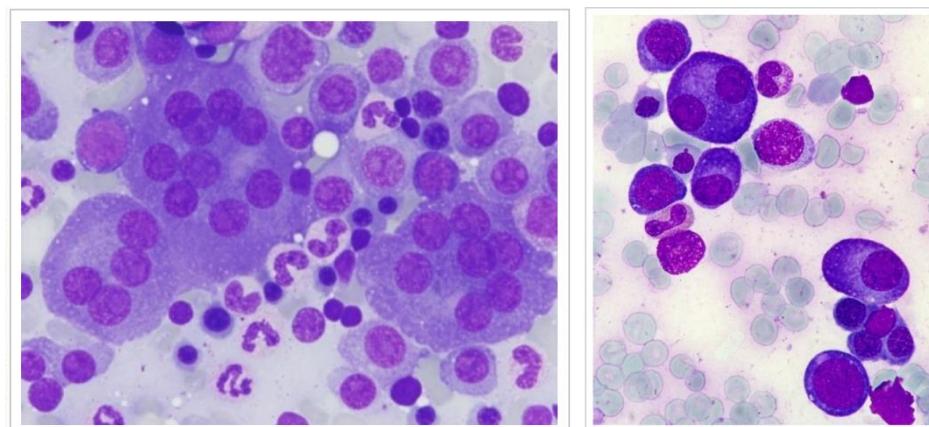


Figura 10: Células plasmáticas gigantes con gran cantidad de núcleos. AMO. Tinción May- Grünwald-Giemsa.

Figura 11: Frotis de MO de un MM IgG. Se aprecia la infiltración por células plasmáticas con tamaño variable, núcleo excéntrico y citoplasma amplio basófilo con claridad perinuclear (arcoplasma). También se puede observar en la parte superior una célula plasmática binucleada. Muestra procedente de AMO. Tinción May-Grünwald-Giemsa.

2.7.3 Patrones de afectación

Suelen predominar tres patrones: nodular/placa, difuso e intersticial, los cuales a menudo son mixtos. La afectación nodular se produce cuando las células mielomatosas desplazan a las células hematopoyéticas normales y grasas, formando una lesión nodular con distribución desigual de la MO, la alteración de la arquitectura medular supone un aumento en el patrón neoplásico. Por otro lado, en el patrón intersticial, las células mielomatosas infiltran espacios entre células hematopoyéticas sanas. La afectación difusa o en sábana, como su nombre indica, sigue un patrón difuminado, las áreas expansivas son reemplazadas por células de mieloma y se caracteriza por la desaparición del componente graso y tejido hematopoyético sano. Hay cierta correlación entre la morfología celular y su patrón de afectación: el tipo plasmocítico se correlaciona con un patrón intersticial, mientras que el plasmoblastico con uno difuso o nodular. En aquellos casos en los que haya una mala distinción entre células plasmoblasticas con células inmaduras de otras enfermedades malignas hematológicas con patrones similares al mieloma, las técnicas de inmunohistoquímica ayudan a establecer cuál es su naturaleza. ⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

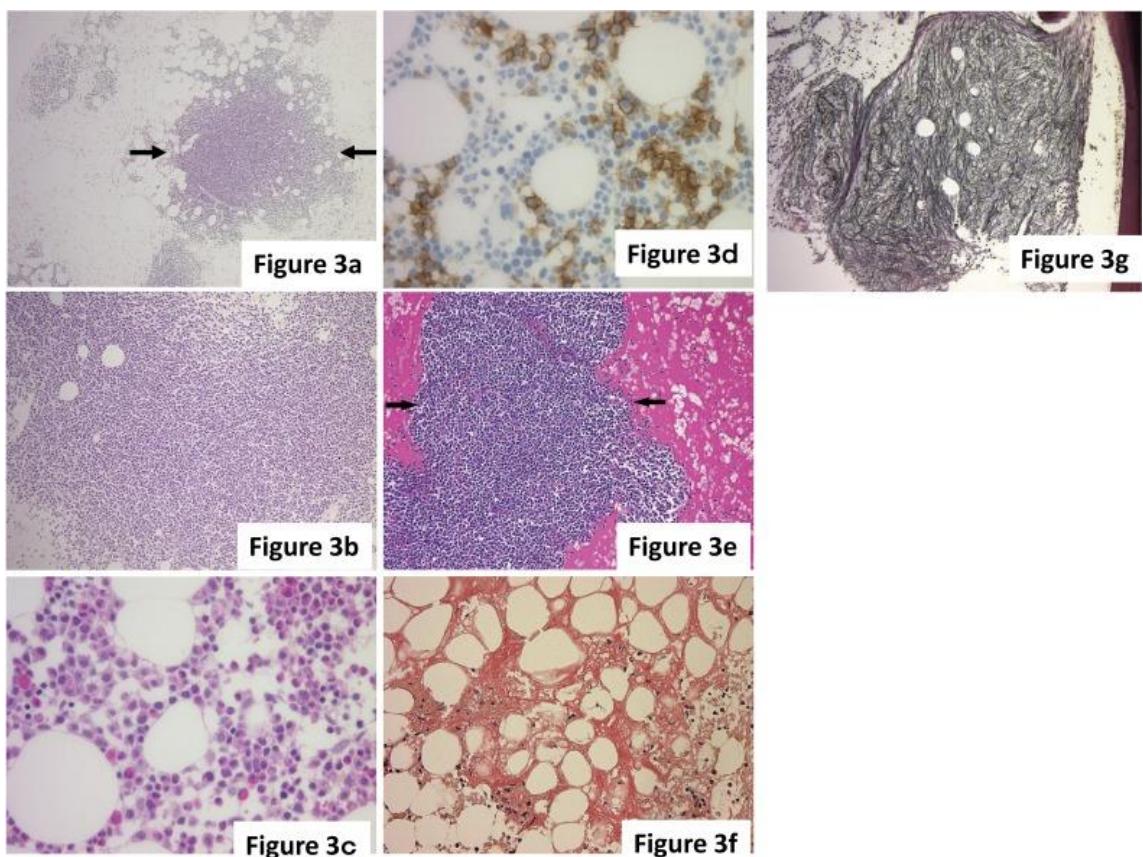


Figura 12. 3a: patrón nodular. Las flechas indican el nódulo de células mielomatosas delimitando un borde con las células hematopoyéticas sanas de la MO. 3b: Patrón difuso: Afectación difuminada de las células malignas en la MO, con una reducción de células hematopoyéticas. 3c y d: Patrón intersticial: Las células mielomatosas se disponen en agrupaciones entre células hematopoyéticas normales, la diferenciación morfológica es compleja y se recurre a técnicas de inmunohistoquímica con el anticuerpo CD 138. 3e: Cambio acidófilo del estroma, secundario a hiperproteinemia. Las flechas delimitan la lesión nodular. 3f: Depósito amiloide (mancha anaranjada) en el estroma. 3g: Mielofibrosis. Se aprecia el aumento de fibras reticulares difusamente⁽⁹⁾

2.7.4 Información inmunohistoquímica

La determinación del inmunofenotipo ha supuesto un avance en el diagnóstico y confirmación cualitativos de las células de MM, así como en el pronóstico. Las células plasmáticas se caracterizan por la expresión de las moléculas CD 138 y CD38 en su membrana. Pueden perder la expresión de algunos marcadores que se emplean para la evaluación de la población linfoide, como CD19, CD20 y CD22 o las inmunoglobulinas de membrana, pero conservar la expresión de la molécula CD27.⁽²⁾⁽²⁰⁾⁽¹⁴⁾

La Red Europea de Mieloma recomienda el estudio citométrico de los antígenos CD19, CD56, CD117, CD20, CD28, CD27, CD81 y CD200 para el diagnóstico de MM, GMSI y condiciones reactivas, además de los antígenos CD45, CD56, CD117 y CD28, como marcadores pronósticos del MM.⁽²⁾⁽²⁰⁾

Además, recomiendan la evaluación conjunta de clonalidad con inmunofenotipo, tanto para el seguimiento como para un paciente recién diagnosticado de MM. Este método incluye el estudio de las cadenas ligeras lambda y kappa citoplasmáticas (que establecen el subtipo del mieloma) y los antígenos CD19, CD56, CD38, CD138 y CD45.⁽²⁾⁽²⁰⁾

Cada uno de estos hallazgos nos proporciona información más detallada sobre el proceso anómalo que sufre el paciente. En la GMSI, la expresión del CD10 es baja y la expresión del CD9 es alta; el CD22 es indetectable tanto en GMSI como en MM; el CD20 se ha observado en algunos tipos de MM de células plasmáticas maduras y t (11; 14); la expresión del CD19 en el MM suele ser muy baja, algo mayor en la GMSI y mayor en las células normales; la pérdida de expresión del CD27 es propia de MM en estadio II y III; el CD28 es propio de células linfoides T y se expresa en las células del MM en estados avanzados y recaída. La expresión de CD33 y CD13 se relaciona con inmadurez celular y mal pronóstico.⁽²⁾

El anticuerpo monoclonal anti CD138 (B-B4) reconoce la molécula de adhesión syndecan-1 y, por tanto, tiene una alta especificidad para las células plasmáticas. Otras patologías linfoproliferativas con capacidad inmunosecretora son negativas para este anticuerpo, por lo que protagoniza un papel excelente para el reconocimiento de células plasmáticas en cortes de biopsia, aunque en los casos en los que se sospeche mieloma, debe acompañarse de otros marcadores propios del sistema hematopoyético, puesto que su positividad también tiene reactividad a otros tumores sólidos.⁽⁹⁾

La expresión anormal de los antígenos CD56, CD20, CD117 y CD10 se encuentra en un 90% de los casos de MM por análisis de citometría de flujo, estando ausentes en las células plasmáticas sanas. El anticuerpo monoclonal anti CD56 (positivo en el 70-80% de los casos por citometría de flujo) reconoce la molécula de adhesión NCAM (*natural cell adhesion molecule*), para uso en cortes histológicos fijados en parafina. Este anticuerpo es muy útil para el diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales (MM, GMSI y plasmocitosis policlonales), especialmente en casos de escasa infiltración medular, al ser frecuentemente positivo en el primero y negativo en las dos últimas. La expresión de CD117 se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad, al ser más común en la GMSI. La expresión del CD20 y ciclina D1 se correlaciona con la presencia de la translocación IgH/CCND1 t (11; 14) (q13; q2).⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾

En los casos en los que no se tenga una información clara de la tinción inmunohistoquímica, se recomienda la evaluación mediante FISH.⁽⁹⁾

2.7.5 Alteraciones en el estroma

La infiltración de las células del mieloma da lugar a variaciones en la MO, como cambios acidófilos intersticiales que reflejan hiperproteinemia, el depósito amiloide y la mielofibrosis. Existe un refuerzo en la trama reticulínica, o fibrosis de grado variable, acompañada o no de fibrosis colágena y de alteraciones del componente vascular. En el caso de acompañarse de fibrosis colágena, se denomina mieloma mielofibrótico (10% de los casos). Un tercio de los mielomas presentan cierta fibrosis, siendo el MM IgG lambda el que se asocia clásicamente a mielofibrosis (aunque es un tipo poco frecuente). El mieloma Bence Jones y la atipia celular marcada, a menudo causan mielofibrosis. La posibilidad de acompañamiento de fibrosis hace que muchos autores defiendan la BMO. En cuanto al componente vascular, existe una mayor actividad de proliferación endotelial y densidad de microvasos, si comparamos MO de pacientes con MM con los que tienen GMSI. No existe un claro consenso de la correlación entre la actividad angiogénica y el pronóstico de los pacientes con MM.⁽¹⁴⁾

2.7.6 Datos morfológicos de osteopatía

Los tipos principales de osteopatía asociada a MM son:

- Osteolisis atrófica: atrofia trabecular difusa
- Hiperactividad osteoclástica: caracterizada por erosiones trabeculares en las zonas donde existe mayor presencia tumoral

Las células plasmáticas malignas sintetizan una proteína relacionada con la hormona paratiroides, favoreciendo la osteolisis e hipercalcemia en fases avanzadas. Hay una fuerte correlación entre la actividad osteoclástica (osteoclastos teñidos mediante fosfatasa ácida) por área ósea trabecular, la presencia de lesiones líticas y la carga tumoral medular. También destacan los fenómenos resortivos de sustancia ósea fundamental.⁽¹⁴⁾

2.7.7 Investigación de amiloidosis

La BMO es una técnica idónea para investigar la presencia de amiloidosis, ya que informa tanto del depósito como de la enfermedad tumoral y la patología ósea. Además, esta técnica revela la existencia de una discrasía de células plasmáticas en un elevado porcentaje de casos de amiloidosis tipo AL (primaria). La tinción que se suele emplear para evidenciar la sustancia amiloide es el PAS o el rojo Congo y técnicas de inmunohistoquímica. Esta sustancia suele disponerse en la pared de los vasos de la médula de mediano calibre o amorfamente en el intersticio del parénquima medular. Se han descrito tres patrones de infiltración medular: vascular, extravascular/perivascular focal y difuso.⁽¹⁴⁾

2.8 COMPLICACIONES RENALES

La definición de insuficiencia renal según los criterios CRAB se basó en una concentración de creatinina sérica > 173 mmol/L, atribuyéndose al mieloma. En la actualidad se usan definiciones internacionales ajustadas a edad, sexo y raza (CKD-EPI), clasificando como insuficiencia renal a un filtrado glomerular (FG) < 40 ml/min. ⁽⁶⁾

Para que la IR sea debida al MM, debe producirse por el depósito de cadenas ligeras en los túbulos distales, que es importante para evitar errores en el diagnóstico de esta entidad, pues otros trastornos de células plasmáticas pueden tener afectación renal (amiloide, enfermedad renal con GMSI, GMSI asociado con otras patologías sin relación que causan insuficiencia renal). La hipercalcemia asociada también puede causar este cuadro. La biopsia renal se recomienda en casos en los que sea necesario aclarar la causa subyacente, especialmente si los niveles de FLC en suero son < 500 mg/L. En aquellos que presenten FLC > 1500 mg/L y una IR de nueva aparición, es muy probable sea debida a MM. ⁽⁶⁾

2.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO

Diagnóstico diferencial de una paraproteína sérica:

- Maligno: Macroglobulinemia de Waldenström, linfoma, leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, leucemia de células plasmáticas.
- Benigno/estable: GMSI, SIDA. ⁽²¹⁾

La GMSI es un trastorno de proliferación linfoplasmocítica clonal premaligna asintomática de células plasmáticas. Es un concepto de enfermedad clínicamente establecido, y a menudo, carece de hallazgos histológicos específicos.

En la plasmocitosis reactiva, las células plasmáticas infiltran alrededor de los vasos sanguíneos, principalmente. Si su proporción aumenta, se infiltran entre las células hematopoyéticas. Se puede observar multinucleación (aunque no es una característica definitiva de mieloma). La distribución de las células plasmáticas reactivas es igual en la MO normal, sin observarse monoclonalidad de la cadena ligera de la inmunoglobulina (IgL). ⁽⁹⁾

El linfoma plasmocítico (LPL) es una neoplasia de linfocitos B pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas. Se caracteriza por aumento de linfocitos B pequeños y células plasmáticas, a diferencia del MM, donde lo que está aumentado principalmente son las células plasmáticas. ⁽⁹⁾

2.10 FACTORES Y ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICOS

El pronóstico del MM se determina por el número y por las características de las células tumorales, junto con su tasa de proliferación, cantidad de proteína M, así como la presencia de sustancias que dañinas. El sistema Durie-Salmon se ha utilizado tradicionalmente para definir el estadio en pacientes con MM, proporcionando la mejor relación directa entre las manifestaciones clínicas de cada paciente y la cantidad total de células presentes en el organismo. Según este sistema, hay tres etapas (I, II o III), y

cada etapa se clasifica además en A o B, dependiendo de si hay evidencia de disfunción renal en el momento del diagnóstico (B), intentando diferenciar la actividad de enfermedad en función de cuatro factores principales: calcio sérico, hemoglobina basal, proteína M en sangre y/u orina y la presencia y cantidad de lesiones óseas (ver anexo 2).⁽²²⁾⁽²³⁾

El Sistema Internacional de Estadificación (ISS) y su revisión (R-ISS) surgieron más recientemente. ISS tiene en cuenta los niveles de albúmina y β 2-microglobulina séricas, mientras que R-ISS incluye además la lactato deshidrogenasa y los resultados de la FISH. Es un sistema más reproducible, pero el hecho de valorar agentes como la albúmina hace que se pueda ver influenciado por factores no específicos de la enfermedad.⁽²³⁾

Como se ha expuesto anteriormente, la citogenética se considera un factor importante en el estadiaje, pronóstico y predicción de riesgo de progresión. El riesgo citogenético podría dividirse en: riesgo estándar (trisomías, t (11;14), t (6;14)); riesgo intermedio (t (4;14), ganancia del (1q21)); riesgo elevado (deleción del locus del gen p53 (17p) o monosomía 17, t (14;16), t (14;20), delección (1p)). En aquellos pacientes con MQ y translocación (4;14) o delección (17p), se deben considerar MQ de alto riesgo, recomendando un seguimiento cercano indefinidamente cada 3-4 meses.⁽¹⁰⁾⁽⁹⁾

Un nuevo sistema de estratificación de riesgo es el perfil de expresión génica basado en micromatrices, con un mayor potencial pronóstico pero limitado por la falta de disponibilidad y uniformidad.⁽²²⁾

La supervivencia del MM es variante ya que se ve influida por múltiples factores como los propios del huésped, biología (anomalías citogenéticas), la carga tumoral, así como la respuesta al tratamiento.⁽¹⁰⁾

Stage	ISS Criteria
I	ISS stage I (β_2 -M < 3.5 mg/L and serum albumin \geq 3.5 g/dL) and normal LDH, no abnormal FISH
II	Neither stage 1 or stage III
III	β_2 -M > 5.5 mg/L and elevated serum LDH, or abnormal FISH: presence of t(4;14), t(14;20), or 17p deletion

NOTE. Adapted with permission from Palumbo et al.⁵

Abbreviations: FISH, fluorescence in situ hybridization; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase.

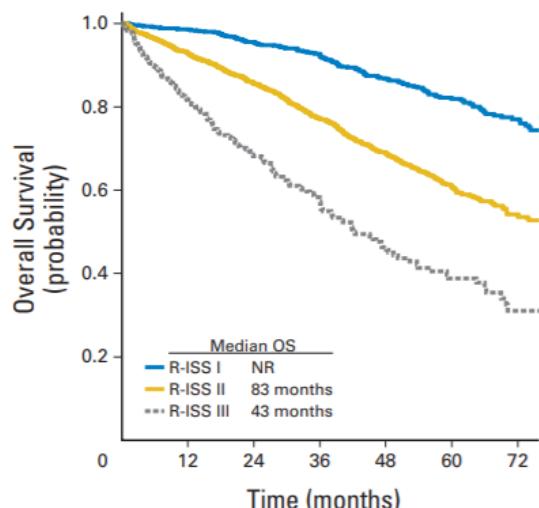


Figura 13: Revisión del ISS. **Figura 14:** Variación de la supervivencia dependiendo de la clasificación pronóstica.⁽²⁴⁾

3. TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

3.1 INTRODUCCIÓN

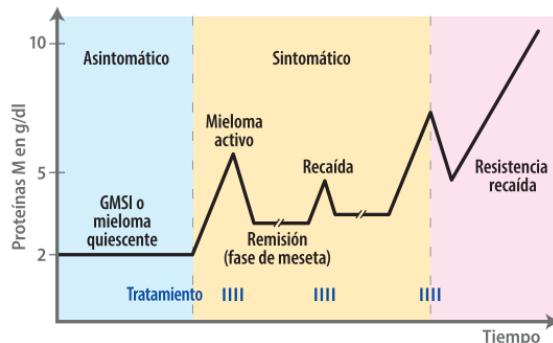


Figura 15: Historia natural del mieloma múltiple. ⁽²²⁾

En los últimos años ha habido un gran progreso en el tratamiento, con nuevos agentes y combinaciones incorporados de manera rutinaria en las estrategias para pacientes recién diagnosticados. De esta manera, existe una continua experimentación de beneficios en términos de supervivencia y mejor tolerancia. Por otro lado, el amplio abanico de opciones terapéuticas presenta un desafío para seleccionar las mejores opciones adaptadas a la situación específica de cada paciente. Aproximadamente, un 30% de pacientes viven más de 10 años, siendo el 70% el porcentaje de pacientes con supervivencia a los 5 años. Las recaídas son comunes, pero cada vez se cuentan con más herramientas tanto diagnósticas como terapéuticas. ⁽²⁵⁾

Se recomienda el inicio del tratamiento cuando se vuelve sintomático, es decir, cuando hay incremento del componente M y/o aparición de clínica que requiere tratamiento inminente o síntomas CRAB. El tratamiento temprano para pacientes diagnosticados de MQ de alto riesgo está en estudio. ⁽²²⁾⁽²⁶⁾

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TASPE) constituye una pieza clave en el tratamiento para pacientes que son candidatos que, junto con el tratamiento de inducción previo y el de mantenimiento posterior, es la columna vertebral del tratamiento del MM. Estos dos últimos se centran en profundizar las respuestas y retrasar la progresión. En pacientes no candidatos a TASPE, los fármacos como la lenalidomida y combinaciones con anticuerpos anti-CD38, se consideran la mejor opción. ⁽²⁵⁾

Es importante recalcar que, a pesar del importante avance en la investigación del tratamiento de esta enfermedad, hoy en día, ninguno de los tratamientos como agente único ha conseguido la curación por sí solo. Por el momento, lo que sí se sabe, es que la combinación de distintos fármacos que atacan a la célula a través de diferentes vías, sí que tiene una gran eficacia. Tampoco hay una respuesta única sobre qué opción terapéutica es mejor entre las diferentes pautas que dan beneficio al paciente, por lo que es importante individualizar cada caso dependiendo de factores como la edad, estadio de la enfermedad, alteraciones genéticas, función renal, comorbilidades, coste y preferencias propias de cada paciente (ver anexos 3 y 4). ⁽²²⁾

3.2 ESTRATEGIAS DE INDUCCIÓN

La terapia de inducción previa al TASPE logra un control rápido de la enfermedad, con altas tasas de respuesta y toxicidad mínima para que los pacientes sean capaces de soportar el TASPE y para permitir la recolección adecuada de células madre. Las pautas recomendadas se basan en la combinación de tres fármacos que son: un inhibidor de proteasoma (IP), un fármaco inmunomodulador (IMiD) y dexametasona. En la práctica se administran de cuatro a seis ciclos previos a la recolección de células madre. En los últimos tiempos, los anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos al anticuerpo CD38 constituyen una innovación en el tratamiento, lo que ha llevado a combinar este tipo de fármacos junto con los tres anteriores para conseguir una tasa de respuesta superior, evitando toxicidades relevantes.⁽⁷⁾

3.2.1 Terapia de inducción en triplete

La efectividad de esta inducción es crucial, ya que mejora la respuesta tras el TASPE, que en conjunto proporcionará una supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) prolongadas. Internacionalmente se ha establecido que la inducción con bortezomib (IP) y dexametasona (dando las siglas VD) son la base a la que se pueden agregar diferentes fármacos. Pueden combinarse con talidomida (IMiD), dando el régimen VTD, más eficaz, pero con mayor tasa de toxicidad neurológica (neuropatía periférica probablemente irreversible). La ciclofosfamida también puede unirse a VD, (VCD) con menor neurotoxicidad, aunque se asocia a una toxicidad hematológica severa y a una respuesta menor en comparación con VTD, lo cual explicaría que existe sinergia entre IMiD y IP.⁽²⁷⁾

El uso del IP con un IMiD y dexametasona (terapia en triplete) es la terapia de inducción preferida, aunque si el IMiD no está disponible puede sustituirse por ciclofosfamida. Últimamente, el régimen de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD) está reemplazando al VTD, debido a una alta tasa de respuesta junto con una tasa de neuropatía reducida.⁽²⁸⁾

Se está estudiando el uso de carfilzomib (de la familia de los IP), en lugar de bortezomib, junto con lenalidomida y dexametasona (KRD) o con talidomida y dexametasona (KTD), siendo KRD más activo, pero con menor disponibilidad debido al coste y a que en Europa todavía no se ha aprobado.⁽²⁵⁾

3.2.2 Terapia de inducción cuádruple (anticuerpos anti CD38)

Recientemente han sido desarrollados nuevos fármacos: daratumumab, MOR202 e isatuximab, que son mAbs dirigidos a CD38, los cuales se están agregando a las pautas de inducción de tripletes. Hay una mayor disponibilidad de datos acerca del daratumumab, mAb de inmunoglobulina G1 humana (IgG1). Daratumumab ejerce citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), así como apoptosis con reticulación. Además, induce la expansión de células T citotóxicas y auxiliares y un aumento de la clonalidad de TCR, lo que indica una respuesta inmune adaptativa mejorada.⁽²⁹⁾

La pauta de daratumumab con VTD dio lugar a tasas de respuesta significativamente mayores y tasas de muy buena respuesta parcial (VGPR) y respuesta completa (CR), con tasas de negatividad de

enfermedad mínima residual (MRD) más altas. Es por ello por lo que dicha asociación se considera como uno de los estándares de inducción. Hay estudios prospectivos en curso sobre la asociación daratumumab con VRD (D-VRD), la cual resulta prometedora. Asimismo los ensayos daratumumab con KRD también están en curso, pudiendo ser el régimen más efectivo.⁽²⁵⁾

3.3 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TASPE)

La quimioterapia a dosis altas (melfalán a dosis altas de 200 mg/m²) junto con el TASPE forman el tratamiento principal para pacientes jóvenes con MM de diagnóstico reciente, incrementando la tasa de respuestas completas y la supervivencia, con menos de un 2% de mortalidad por toxicidad. Sin embargo, en pacientes más añosos el papel de esta terapia es controvertido al haber menos datos disponibles.⁽³⁰⁾

Esta terapia se asocia a un aumento de la SG de 12 meses aproximadamente por lo que debe considerarse en todos los pacientes candidatos. En la mayoría se escoge el TASPE temprano tras cuatro ciclos de terapia de inducción, aunque los ensayos muestran una SG similar con TASPE retrasado, es decir, en el momento de la recaída como terapia de rescate. El TASPE retrasado podría considerarse en aquellos pacientes con MM de riesgo estándar que responde adecuadamente a la terapia inicial, así como en casos en los que la primera remisión tras el trasplante ha durado más de dos años. En aquellos casos con citogenética de alto riesgo, se puede realizar un segundo trasplante a los seis meses de llevarse a cabo el primero (trasplante en tandem), aunque no debe recomendarse de forma rutinaria.⁽³¹⁾

La mayoría de los estudios sobre el TASPE se incluye a pacientes de menos de 65 años. En la práctica, el límite se amplía hasta los 70 años en Europa y 75 en EEUU, siempre que estén en buenas condiciones. Si el paciente tiene IR, cuenta con mayor dificultad para soportar la terapia previa con melfalán. En ese caso se puede cambiar la dosis a 100 mg/m² y realizar el trasplante dos veces, ya que en estudios no hubo diferencias significativas en SLP, ni en SG, así como en la mortalidad por el tratamiento.⁽³²⁾

Por otro lado, se insiste en que la edad y la función renal no deberían ser los dos únicos criterios para determinar si un paciente es candidato a trasplante o no. Es importante estudiar la situación global del paciente para tomar la decisión, siendo un acto de responsabilidad por parte del equipo médico desde un principio para saber quién no es capaz de soportar y tolerar esta terapia y dar otras opciones de tratamiento que se verán más adelante, evitando acortar la supervivencia por toxicidades.⁽²³⁾

3.3.1 Régimen de acondicionamiento

Hoy en día, lo más utilizado son las altas dosis de melfalán (HDM, por su traducción al inglés *high-dose melphalan*) previas al TASPE (dosis de 200 mg/m²), que busca disminuir al máximo posible la carga tumoral para profundizar la tasa de respuesta y asegurar la probabilidad de injerto, conservando la mejor tolerabilidad posible y dañando lo mínimo las células hematopoyéticas normales. En pacientes de bajo riesgo puede conseguirse una curación funcional, que se define como una remisión completa superior a cuatro años.⁽²²⁾

3.4 TRASPLANTE ALOGÉNICO

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no está recomendado de forma rutinaria, aunque puede considerarse en pacientes de alto riesgo, basándose en el efecto injerto contra mieloma (que se ve estimulado con infusiones de linfocitos del donante). Por otra parte, diferentes estudios afirman que la eficacia a largo plazo es discutible, puesto que no hay un beneficio en la SLP o SG significativa en comparación con el trasplante autólogo en tandem. Debido a los resultados inconsistentes, las altas tasas de morbilidad y mortalidad precoz derivadas del procedimiento, la enfermedad injerto contra huésped y el desarrollo de nuevas terapias, queda por detrás de otros procedimientos y se recomienda usar otros enfoques. ⁽²³⁾⁽²²⁾

3.5 OBJETIVOS Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA

Como podemos ver, el tratamiento es individualizado, adaptándose a las circunstancias de cada paciente. Está demostrado que alcanzar la respuesta máxima, es decir, una respuesta completa (RC), así como una EMR mínima, se relaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Las terapias de consolidación y de mantenimiento en actual desarrollo definirán el futuro del algoritmo terapéutico de esta enfermedad, que avanza a pasos agigantados. ⁽²²⁾

Los criterios de respuesta se evalúan según la clasificación realizada por parte del IMWG desde hace más de una década. Se debe evaluar tras cada ciclo de terapia, pudiendo ser cada dos ciclos si se observa una tendencia de respuesta y con menos frecuencia si el paciente está en una meseta, justificando un cambio de terapia si se observa que la enfermedad progresiona (véanse anexos 5 y 6).⁽²³⁾

3.6 TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN Y DE MANTENIMIENTO

La terapia de consolidación se lleva a cabo a corto plazo tras el TASPE, profundizando su respuesta, se realiza de forma intensiva y los fármacos suelen ser similares a los que se emplearon en la inducción, de dos a cuatro ciclos. ⁽³³⁾

Por otro lado, la terapia de mantenimiento consiste en un tratamiento crónico (duración fija de uno a dos años) de baja intensidad para estabilizar la fase de remisión, intentando que la inevitable progresión o recaída sea lo más lejana posible. El objetivo principal es suprimir la EMR y prolongar la SLP y la SG. Varios estudios demostraron el aumento significativo de la SLP al usar lenalidomida como tratamiento de mantenimiento con buenas tasas de negatividad de EMR, pero con mayores tasas de toxicidad hematológica y riesgo de tumor maligno secundario (por ello se debe usar de manera limitada). El bortezomib también se usa como tratamiento de mantenimiento, es mejor tolerado y ha demostrado un beneficio en la SLP en pacientes con MM de alto riesgo, aunque con aumento de neuropatía periférica. Por ello, es importante estudiar particularmente cada caso intentando mantener la mejor calidad de vida posible. Los estudios de terapia continua con anticuerpos monoclonales parecen ser prometedores. ⁽³³⁾

3.7 TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TASPE

La recomendación terapéutica debe ser individualizada y realizarse en consenso entre médico y paciente. En la elección influyen factores de la propia enfermedad, estadio, anomalías citogenéticas, edad, comorbilidades, estado funcional, fragilidad del paciente y preferencias personales.⁽²³⁾

El melfalán ha sido un fármaco muy utilizado en combinación con IP e IMiD, siendo VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) una terapia estándar. Se ha evaluado la asociación de IP de segunda generación a esta pauta, pero con resultados decepcionantes, por lo que no serán nuevos estándares de atención.⁽³⁴⁾

Otra combinación disponible es lenalidomida con dexametasona (Rd) con una eficacia y seguridad muy buenas. El futuro de tratamiento se basa en la adición de IP y nuevos agentes, una de las pautas que mejora significativamente la SLP es la combinación VRD, aumentando la eficacia gracias al IP, sin aumentar la toxicidad, a excepción de la neuropatía periférica, la cual mejora si se suministra por vía subcutánea y semanal. Hay estudios en curso que combinan Rd con los nuevos IP (carfilzomib e ixazomib) y mABs (como elotuzumab y daratumumab), con resultados prometedores, ya que figuran como los futuros estándares de atención en pacientes ancianos con MM.⁽³⁴⁾

4. NUEVAS PERSPECTIVAS

La mejora en la comprensión de la enfermedad del MM y de las interacciones entre las células plasmáticas malignas y el microambiente de la médula ósea ha llevado a la identificación de nuevos paradigmas en el tratamiento de esta enfermedad.

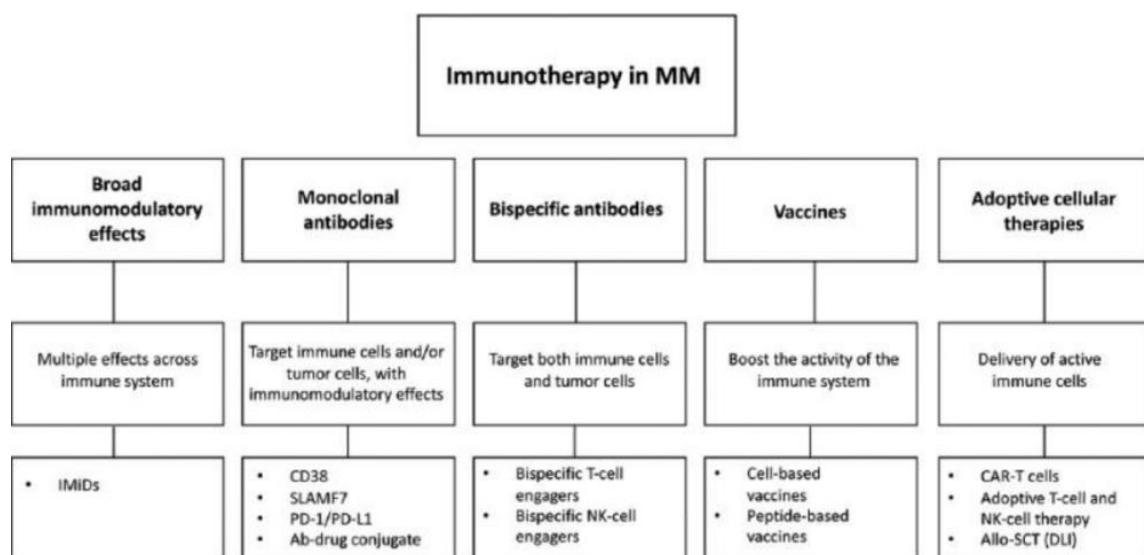


Figura 16: Esquema de las diferentes líneas de investigación más novedosas⁽¹²⁾

4.1 DIANAS TERAPÉUTICAS EN CÉLULAS TUMORALES

4.1.1 SLAMF7 y elotuzumab

SLAMF7 es una glucoproteína de superficie con alta expresión en las células plasmáticas malignas, también expresada en otras células normales y NK. Parece estar en relación con la adhesión entre células tumorales y estroma de la MO, mediando la proliferación y supervivencia de las células tumorales.⁽³⁵⁾

Elotuzumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 dirigido a SLAMF7. Induce una citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC). Se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma refractario o que recibieron dos o tres terapias previas (ver anexo 7).⁽³⁶⁾

4.1.2 CD38 e isatuximab

Se ha nombrado la importancia del receptor CD38 y el gran avance que ha supuesto el daratumumab. Isatuximab es un Mab anti-CD38 IgG kappa, que se une a un único epítopo en dicho receptor, provocando una muerte celular por apoptosis directa, ADCC y ADCP. Los estudios en combinación con otro fármaco ofrecen supervivencias libres de progresión y respuestas satisfactorias.⁽²⁹⁾

4.1.3 Interleucina-6 y siltuximab

IL-6 es importante en el crecimiento y supervivencia de las células plasmáticas malignas. Su producción, gracias al estroma de la MO, se ve aumentada por otras citocinas. El siltuximab es un anticuerpo anti-IL-6, se están llevando a cabo estudios combinado con dexametasona en enfermedad refractaria.⁽³⁷⁾

Situximab ha demostrado una mejora en el efecto citotóxico de melfalán, dexametasona o bortezomib con dexametasona en pacientes con MM refractario.⁽³⁵⁾

4.2 ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS (bsAb) O ANTICUERPO BiTE (ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ACOPLADOS A CÉLULAS T)

Son inmunoglobulinas modificadas por ingeniería genética que cuentan con dos sitios de unión al antígeno con diferentes especificidades. Pueden unirse a dos epítopos en el mismo o en distintos antígenos. La construcción con mayor experiencia clínica es la técnica BiTE donde la porción Fc del anticuerpo es sustituida por un conector corto que reconoce CD3 (expresado en la práctica totalidad de los linfocitos T) y el otro brazo se dirige a un antígeno tumoral. Esto facilita la unión linfocito T-célula tumoral, que induce la liberación de gránulos citotóxicos y promueve la lisis en serie y activación sostenida de las células T, dando una expansión policlonal de las células T de memoria (Anexo 9).⁽¹²⁾

AMG 420 es una molécula BiTE dirigida a BCMA (altamente específico de células plasmáticas y expresado con mayor intensidad en MM), CD38, CD138. La ventaja de la tecnología BiTE es su vida media más corta, lo que permite manejar mejor la toxicidad, simplemente con el cese de su infusión. Los ensayos cuentan con resultados prometedores, aunque es necesario que las células T del paciente funcionen correctamente, algo que en el MM no siempre sucede y podría disminuir la respuesta.⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

4.3 CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO (INMUNOQUIMIOTERAPIA)

Los conjugados anticuerpo-fármaco o ADCs (antibody-drug conjugate) se componen de anticuerpos recombinantes unidos a agentes químicos citotóxicos a través de conectores químicos sintéticos. El anticuerpo se une a la diana de la célula tumoral, internalizando los químicos. Entre los fármacos en estudio se encuentra un nuevo anticuerpo anti BCMA (también conocido como CD269), conjugado con el agente disruptor de los microtúbulos monometil auristatina F; SGN-CD48A, anticuerpo anti CD48 conjugado con monometil auristatina E (antimicrotúbulos) o SGN-CD352A, anti-CD352, conjugado con dos moléculas de pirrolobenzodiazepina, fármaco citotóxico dañino para el ADN. Estos fármacos tienen una respuesta completa con buena duración, aunque se está estudiando su seguridad. ⁽³⁷⁾⁽³⁶⁾

4.4 INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO (IPC)

En esta diana hay un receptor de especial importancia, el PD-1 (miembro de la familia de los receptores B7-CD28), expresado en las células T y que funciona como un punto de control inmunitario. Cuando PD-1 se une con su ligando PD-L1, se produce una inhibición de la respuesta inmune, dando lugar a tolerancia. PD-L1 se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno en condiciones normales y de manera aberrante en células de varios tumores sólidos, entre ellas las células plasmáticas del MM y en sus células NK. Todo esto se traduce en una regulación positiva del PD-L1 en las células del MM por parte del estroma de la médula ósea. ⁽³⁵⁾

El desarrollo de los anticuerpos que bloquean los receptores que inhiben el punto de control (coinhibitorios) ha dado lugar a grandes avances en la inmunoterapia. Los fármacos principales son nivolumab, pembrolizumab y pidilizumab. Entre los diferentes hallazgos, la combinación de pembrolizumab con lenalidomida/pomalidomida y dexametasona tuvo una buena respuesta en pacientes con MM recidivante o resistente al tratamiento en estudios de fase II, pero en estudios de fase III experimentaron altas tasas de eventos adversos/muerte. En la actualidad, estudios preclínicos muestran una sinergia si estos fármacos inhibidores de PD-1/PD-L1 se asocian a anticuerpos de superficie celular como el daratumumab. ⁽³⁸⁾⁽¹²⁾

4.5 TERAPIA CELULAR ADOPTIVA (TCA)

La terapia celular adoptiva implica el enriquecimiento, expansión ex vivo y/o la modificación de linfocitos autólogos o alogénicos seguidos de una infusión en el paciente. ⁽³⁸⁾

Dentro de esta terapia destacan las células T receptoras de antígeno quimérico (células CAR-T), un tipo de inmunoterapia que se fundamenta en la manipulación genética de células T autólogas (aunque también pueden ser alogénicas) diseñándolas para que puedan expresar receptores de un antígeno quimérico (CAR) y así dirigir de manera específica su citotoxicidad hacia las células tumorales. Es una terapia novedosa que está emergiendo y en la que se están realizando varios ensayos para ser una pieza del tratamiento del MM, al observarse su éxito en otras neoplasias hematológicas. ⁽⁴⁰⁾

El CAR se compone de tres partes: un dominio en la superficie extracelular de estructura similar al anticuerpo, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. El dominio de superficie está formado por cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos monoclonales, generando un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), que será específico de un antígeno tumoral y variará según el antígeno diana deseado. El dominio transmembrana se origina en la inmunoglobulina G4 (IgG4) o CD8, mientras que la parte intracelular se basa en un dominio coestimulador y un dominio citoplasmático zeta CD3 (responsable la señalización intracelular y de la activación del linfocito T). La parte intracelular es la encargada de iniciar la función lítica y de autorrenovación de las células T sobre el antígeno. Los CAR modificados dan lugar a esta terapia, que se basa en la reacción producida por la unión entre este receptor y el antígeno específico deseado (uno de los presentes en las células plasmáticas diana, procurando que no esté presente en las células de los tejidos sanos del paciente), induciendo la liberación de citocinas y gránulos citotóxicos y, por ende, la destrucción de la célula cancerosa. Actualmente se está estudiando los diferentes antígenos descubiertos en las células plasmáticas malignas a los que pueden ir dirigidos estos linfocitos, intentando encontrar aquellos que sean idóneos y lo más específicos posibles (Ver anexo 8).⁽⁴¹⁾

Las toxicidades de esta terapia también son de suma importancia. Las dos más comúnmente observadas son el síndrome de liberación de citoquinas (SRC), que se caracteriza por fiebre alta, hipotensión, hipoxia y/o toxicidad multiorgánica; y el síndrome de encefalopatía relacionada con células CAR-T (CRES), un estado encefalopático tóxico con síntomas de confusión y delirio, que puede llegar incluso a convulsiones y edema cerebral. Estas toxicidades son manejables en la mayoría de los pacientes, pero en ocasiones puede requerir monitoreo, ingreso en cuidados intensivos e incluso producir la muerte.⁽⁴⁰⁾

La terapia CAR no solo se limita a los linfocitos T, sino que este rediseño genético también se puede emplear en las células NK, las cuales son menos propensas a producir el síndrome de liberación de citocinas y tienen menor riesgo de producir enfermedad de injerto contra huésped (en el caso de terapias alogénicas). Esta terapia parece que aporta más seguridad y está todavía en ensayos preclínicos.⁽³⁵⁾

4.6 VACUNA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

La capacidad de las células dendríticas (CD) de presentar los antígenos a los linfocitos T e inducir respuestas inmunitarias primarias específicas potentes se han aprovechado en la terapia del MM. La creación de vacunas antitumorales basadas en estas células se encuentra en ensayos clínicos para diferentes tumores malignos hematológicos, entre ellos para el MM. El efecto antineoplásico se basa en la presentación del antígeno tumoral a los linfocitos efectores autólogos estimulando así la citotoxicidad específica del tumor. Los estudios han explorado las vacunas dirigidas a MAGE-A3, hTERT o survivina. La vacunación se estudia como terapia asociada a otros tratamientos, por ejemplo, en el MQ, una vacuna multipeptídica dirigida a XBP1, CD138 y SLAMF7 demostró inmunogenicidad de agente único que se

mejoró con lenalidomida. Otros estudios demostraron una mayor respuesta al administrar la vacunación después del TASPE (con respuesta estable casi completa en el 75% de los pacientes estudiados).⁽³⁵⁾⁽³⁸⁾

Las CD maduras expresan constitutivamente moléculas coestimuladoras, como CD80 y CD86, que facilitan la inmunorreactividad de los linfocitos T. Además, participan en la presentación cruzada al presentar el antígeno exógeno a los linfocitos T CD8 mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, ejerciendo un efecto citotóxico directo sobre antígenos exógenos que expresan las células tumorales, de manera muy específica.⁽⁴²⁾

Para llevar a cabo la producción de esta vacuna, se produce la fusión de células dendríticas y células del mieloma. Se recogen células mononucleares de sangre periférica mediante leucoaféresis, que se adhieren a placas de cultivo con citocinas IL-4, GM-CSF y TNF-alfa, induciendo a la diferenciación y maduración con un inmunofenotipo característico (CD86, CD80, CD40, CD83). Por otro lado, se obtienen células tumorales (por BMO) y se evalúan para determinar la expresión de marcadores de superficie celular específicos del mieloma. Las CD maduras autólogas se fusionan con estas células mediante cocultivo en presencia de polietilenglicol. Las células de fusión resultantes se cuantifican mediante la coexpresión de marcadores de superficie de CD y mieloma mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica (ver anexo 10).⁽⁴²⁾

4.7 VIROLOGÍA ONCOLÍTICA

Esta terapia se basa en el hecho de que ciertos virus pueden infectar y lisis selectivamente células cancerosas, mientras que las no malignas no se ven afectadas. Se activa la respuesta inmune innata y adaptativa derivadas de la infección, pero se redirigen hacia el tumor. La oncolisis producida al inicio desenmascara los neoantígenos tumorales que de otro modo podrían lograr ocultarse del SI del huésped. Es una interacción delicada puesto que el SI puede atacar al virus en sí mismo disminuyendo la efectividad de la terapia. Por lo tanto, la muerte de las células tumorales se lleva a cabo a través de mecanismos oncolíticos directos (el virus mata directamente la célula tumoral mediante replicación viral lítica o inducción a la muerte celular) e indirectos (la reacción vírica estimula una respuesta inmunitaria antitumoral).⁽³⁹⁾

La sobreexpresión de receptores específicos de la superficie celular permite que determinados tipos de virus tengan un acceso más fácil a las células del MM. Además, la actividad alterada del IFN- γ y proteína quinasa R (PKR) hace que las células del MM sean más adecuadas para la replicación del virus, puesto que la capacidad de eliminación viral puede estar atenuada. La muerte de las células tumorales activa el SI innato no específico y, en última instancia, la liberación local de citocinas inflamatorias facilita la maduración de las células presentadoras de antígeno, entre ellas, las CD, que llevan los antígenos tumorales al tejido linfoide periférico y activa las respuestas de linfocitos T CD4 y CD8. Es decir, el SI es capaz de localizar y destruir las células tumorales que estaban previamente ocultas.⁽⁴³⁾

CONCLUSIONES

En esta revisión se ha intentado dar una visión global del mieloma múltiple, facilitando la comprensión de las líneas de investigación de los tratamientos actuales y, sobre todo, de las nuevas perspectivas terapéuticas prometedoras. La comunidad científica está en pleno desarrollo conociendo cada vez un poco más de esta entidad y visionando un porvenir en el que el mieloma múltiple sea un proceso cada vez más cronificado en el tiempo y posiblemente, encontrarnos en un futuro más o menos cercano, con una enfermedad curable. Entre las conclusiones que podemos obtener se exponen las siguientes:

Primera: La comprensión de las anomalías citogenéticas está cobrando cada vez más importancia, clasificando al mieloma en mayor o menor riesgo, dando la oportunidad de atacarlo de una forma más o menos radical.

Segunda: La anatomía patológica juega un papel clave en la detección de alteraciones histológicas y patrones de afectación, con diferentes valores pronósticos y que ayudan en la estratificación de riesgo.

Tercera: La revisión de los criterios diagnósticos se centra en encontrar el momento idóneo para comenzar la terapia, intentando evitar someter a un tratamiento precoz a pacientes con mieloma quiescente sin beneficios.

Cuarta: Hasta que se consiga la cura del mieloma, la estrategia actual consiste en hacer la fase de remisión de la enfermedad lo más larga posible, retrasando las inminentes recaídas, haciendo que las segundas etapas de remisión sean aún más largas.

Quinta: Es importante minimizar los síntomas generales y de los órganos afectados por las sustancias que sintetizan las células tumorales para conseguir una calidad de vida aceptable.

Sexta: La comprensión de los mecanismos de supervivencia utilizados por las células plasmáticas tumorales es crucial para el desarrollo de una nueva terapia prometedora.

Séptima: La gran investigación de marcadores específicos de las células plasmáticas tumorales se traduce en una terapia más directa evitando interferir en otros tejidos sanos.

Octava: Varias terapias en investigación tienen en común la capacidad del propio sistema inmune de luchar contra las células tumorales, haciendo esta respuesta más potente y específica contra el tumor.

Novena: Cada paciente debe evaluarse de forma aislada para personalizar el tratamiento, considerando de forma consensuada cuál es más útil según la calidad de vida y condiciones previas del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo García-Morato M, Padilla-Merlano B, Nozal P, Espiño M, Juárez C, Villar LM, et al. Laboratory guidelines for the diagnosis and follow-up of patients with monoclonal gammopathies. *Rev Clin Esp.* 2016;216(3):128-34.
2. Rincón-Vásquez MB NJ, Jaramillo-Arbeláez Msc PE, Llanos-Albornoz TM CM. Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple Morphology and immunophenotype of plasma cells in multiple myeloma. *Med Lab.* 2017;23:443-58.
3. Neira Borja J, Morán Mancero C, Correa Bravo R, Estrada Morales R. Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Medicina (B Aires).* 2014;18(2):87-94.
4. Go RS, Vincent Rajkumar S. How i manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2018;131(2):163-73.
5. Rajkumar S V. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2015;272-8.
6. Pratt G, Bowcock S, Chantry A, Cook G, Jackson G, Lai M, et al. Time to redefine Myeloma. *Br J Haematol.* 2015;171(1):1-10.
7. Moraleda Jiménez J. Pregrado de Hematología. Vol. 356, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2017. 421-435 p.
8. Aster JC, Bunn HF. *Pathophysiology of Blood Disorders.* Second Edi. Education MH, editor. New York; 2017. 301-310 p.
9. Fujino M. The histopathology of myeloma in the bone marrow. *J Clin Exp Hematop.* 2018;58(2):61-7.
10. Rajan AM, Rajkumar S V. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. *Blood Cancer J [Internet].* 2015;5(10):1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2015.92>
11. Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, Mian M. Bone marrow micro-environment is a crucial player for myelomagenesis and disease progression. *Oncotarget.* 2017;8(12):20394-409.
12. Franssen L, Mutis T, Lokhorst H, Van De Donk NWCJ. Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther Adv Vaccines.* 2019;10:1-19.
13. Mehta A. Multiple myeloma. *Hematology.* 2015;20(1):58-9.
14. Nieto LH, María J, Sánchez R, Álvarez H, Cabrera A-. Biopsia de la médula ósea Perspectiva

clínico-patológica Biopsia de la médula ósea Comité de Redacción. 2017. 268 p.

15. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 91. 2016;101:19.
16. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2016;36:e418-23.
17. Lee N, Moon SY, Lee JH, Park HK, Kong SY, Bang SM, et al. Discrepancies between the percentage of plasma cells in bone marrow aspiration and BM biopsy: Impact on the revised IMWG diagnostic criteria of multiple myeloma. Blood Cancer J. 2017;7(2):1-4.
18. Wajs J, Sawicki W. The morphology of myeloma cells changes with progression of the disease. Wspolczesna Onkol. 2013;17(3):272-5.
19. Merino A. Diagnóstico diferencial de las células linfoides atípicas en sangre periférica. Ed Cont Lab Clín [Internet]. 2013;16:20-40. Disponible en: <http://www.seqc.es/download/tema/7/3313/995963075/2490829/cms/tema-3-diagnostico-diferencial-de-las-celulas-linfoides-atipicas-en-sangre.pdf>
20. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. Cytom Part B - Clin Cytom. 2016;90(1):61-72.
21. Medical CME. ORIGINAL Haematology : multiple myeloma. 2019;2019.
22. Brian G.M. Durie M. Conceptos breves de la enfermedad y opciones de tratamiento de Mieloma múltiple. Cáncer de médula ósea. 2016.
23. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V., Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2019;37(14):1228-63.
24. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9.
25. Moreau P, Touzeau C, Vij R, Goldsmith SR, Rosko AE. Newly Diagnosed Myeloma in 2020. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2020;(40):1-15.
26. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2017;28(April):iv52-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx096>

27. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaleteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: Results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
28. Sidiqi MH, Aljama MA, Bin Riaz I, Dispensieri A, Muchtar E, Buadi FK, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) followed by autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018;8(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0147-7>
29. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(3):384-94.
30. Straka C, Liebisch P, Salwender H, Hennemann B, Metzner B, Knop S, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: Long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica*. 2016;101(11):1398-406.
31. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91(1):90-100.
32. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019;9(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0205-9>
33. Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, Bladé J, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020;10(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-0273-x>
34. Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology*. 2017;2017(1):498-507.
35. Al Hujaily EM, Oldham RAA, Hari P, Medin JA. Development of novel immunotherapies for multiple myeloma. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9).
36. Tamura H, Ishibashi M, Sunakawa M, Inokuchi K. Immunotherapy for multiple myeloma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1-15.
37. Nishida H, Yamada T. Monoclonal Antibody Therapies in Multiple Myeloma: A Challenge to Develop Novel Targets. *J Oncol*. 2019;2019(Cll).
38. Cohen AD, Raje N, Fowler JA, Mezzi K, Scott EC, Dhodapkar M V. How to train your T cells: Overcoming immune dysfunction in multiple myeloma a C. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1541-

- 54.
39. Soekojo C, Ooi M, de Mel S, Chng WJ. Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cells*. 2020;1-38.
 40. Neepalu S, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke F, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139-48.
 41. Chimeric T, Receptor A, Grywalska E, Sosnowska-pasiarska B, Smok-kalwat J. Paving the Way toward Successful Multiple Myeloma. *Cells*. 2020;1-21.
 42. Weinstock M, Rosenblatt J, Avigan D. Dendritic Cell Therapies for Hematologic Malignancies. *Mol Ther - Methods Clin Dev* [Internet]. 2017;5(June):66-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2017.03.004>
 43. Meyers DE, Thakur S, Thirukkumaran CM, Morris DG. Oncolytic virotherapy as an immunotherapeutic strategy for multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017;7(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-017-0020-0>

ANEXOS

	Lesiones tisulares/sintomatología	CM	Células en MO
GMSI	Ausente	IgM, IgG, IgA, IgD. CM< 30 g/l (esta concentración está directamente relacionada con el riesgo de malignización)	Células plasmáticas clonales en MO < 10%
Macroglobulinemia de Waldström	Hiperviscosidad de la sangre	IgM (cualquier concentración)	Infiltración por linfoma linfoplasmacítico
MM	Uno o más eventos definitorios de mieloma: Hipercalcemia Insuficiencia renal Anemia Lesiones óseas (>1 lesión focal MRI ^a)	CM (IgG, IgM, IgA, IgD) Ratio de CLL involucrada: no involucrada $\geq 100^a$	Células plasmáticas clonales $\geq 10\%$ o $\geq 60\%^a$ Plasmocitoma óseo o extramedular
Mieloma asintomático	Ausencia de eventos definitorios de MM o AL	CM (IgG, IgA) $\geq 30\text{ g/l}$ o 500 mg de CM en orina 24 h	Células plasmáticas clonales MO 10-60%
Mieloma de cadenas ligeras	Fallo renal	Ratio κ/λ anormal Ausencia de cadenas pesadas	Células plasmáticas clonales secretoras de cadenas ligeras < 10%
Mieloma no secretor/oligosecretor	Hipercalcemia Insuficiencia renal Anemia Lesiones óseas	Indetectable	Células plasmáticas clonales $\geq 10\%$
AL	Síndrome del túnel carpiano, neuropatías, macroglosia, fallo renal, miocardiopatía	Ratio λ/κ anormal Tinción rojo congo positiva en órganos o tejidos CM en suero u orina	Células plasmáticas clonales

AL: amiloidosis primaria; CLL: cadenas ligeras libres; CM: componente monoclonal; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea.

^a Biomarcador de malignidad.

Anexo 1: Principales características de las gammapatías monoclonales

DURIE-SALMON (DS) (estimación de masa tumoral)

Estadio Durie-Salmon (masa tumoral)	Hb (g/dL)	Ca (mg/dL)	Rx	CM
I (baja)	>10	Normal ó <10.5	Normal o Plasmocitoma solitario	Bajo CM IgG<5 g/dL IgA < 3 g/dL BJ <4 g/24 hs
II (intermedia)	No cumple criterios de estadios I ni III			
III (Alta)	< 8.5	>12	Lesiones líticas avanzadas (escala 3)	Alto CM IgG > 7 g/L IgA > 5 g/dL BJ > 12 g/24 hs

Subclasificaciones:

Según función renal:

- A: Función renal normal ($\text{Cr} < 2 \text{ mg/dL}$)
- B: Función renal anormal ($\text{Cr} \geq 2 \text{ mg/dL}$)

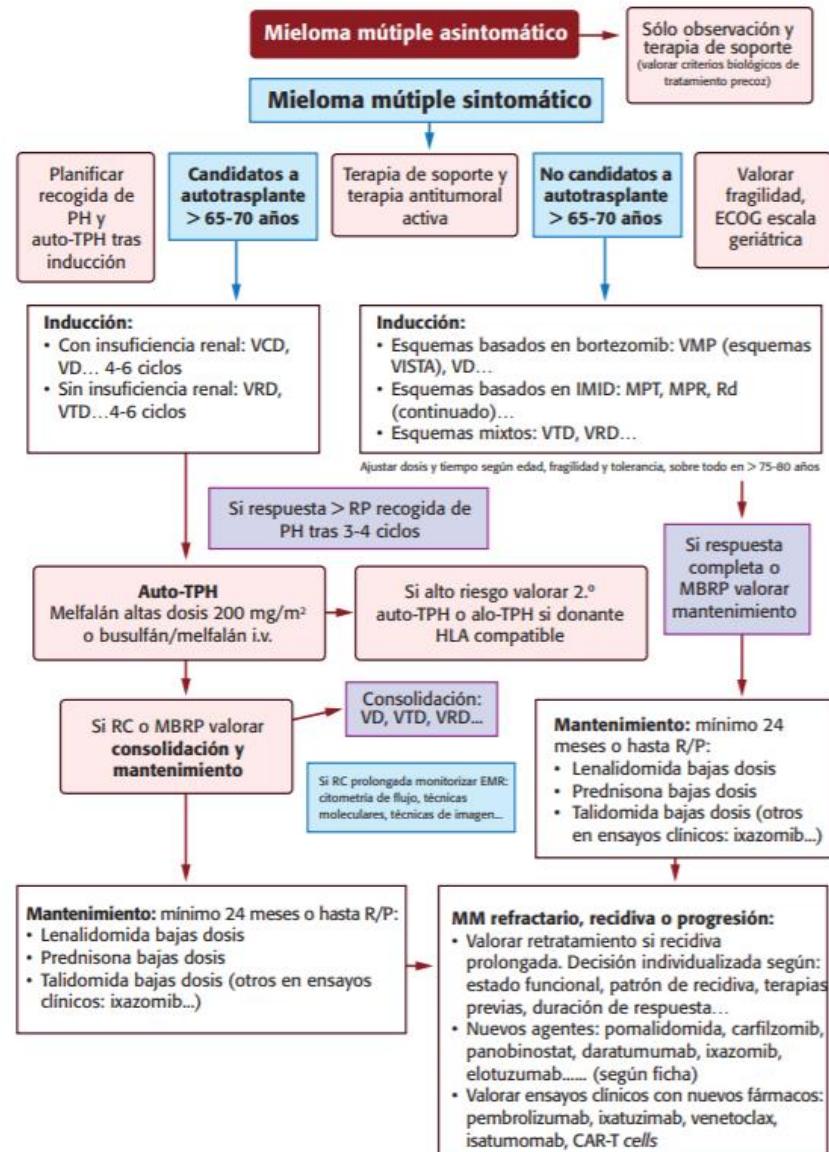
Escala ósea (según afectación ósea por RX convencional)

- 0: Ausencia de lesiones óseas
- 1: Osteoporosis patológica
- 2: Lesiones óseas líticas
- 3: Lesiones óseas líticas en más de 3 territorios (cráneo, costillas y esternón, cintura escápulo-humeral, cintura pélvica y fémures) o fractura patológica no vertebral.

Anexo 2: Estadiaje del mielo múltiple según la clasificación Durie-Salmon.



Anexo 3: Esquema de las etapas del tratamiento en el mieloma múltiple



Anexo 4: Algoritmo terapéutico de tratamiento del MM.

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta ⁱ
Criterios de EMR negativa según IMWG (requieren RC como se define debajo)	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (por citometría de flujo Next-Generation Flow o Next-Generation Sequencing) y por imágenes tal como se define debajo, confirmada con un año de diferencia. ² Evaluaciones subsecuentes pueden ser utilizadas para mayor especificación de la duración de la negatividad (por ej. EMR negativa a 5 años, etc.)
EMR negativa citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo Next-Generation Flow ⁴ sobre aspirados de médula ósea usando procedimientos estándares de operación según EuroFlow para la detección de EMR en mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o mayor
EMR negativa por secuenciación genética	Ausencia de células plasmáticas mediante secuenciación Next-Generation Sequencing sobre aspirado de médula ósea en la cual la presencia de un clon se define como menos de 2 lecturas de secuencia idénticas obtenidas luego de la secuenciación del ADN del aspirado de médula ósea usando la plataforma Lymphosight ⁵ (o un método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas ⁵ o mayor
EMR negativa por imágenes	<ul style="list-style-type: none"> • EMR negativa definida por citometría de flujo Next-Generation Flow o Next-Generation Sequencing MAS • desaparición de cada área de aumento de absorción del marcador encontrado desde la evaluación basal o un PET/CT³ precedente

Anexo 5: Criterios de enfermedad mínima residual (EMR) por parte del IMWG.

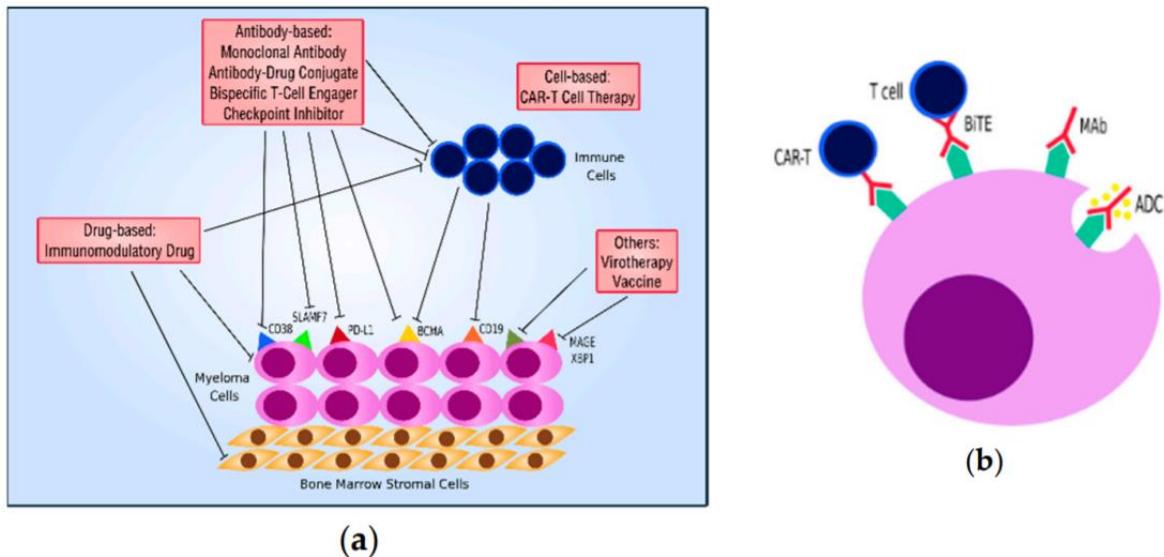
RCe (Respuesta Completa estricta)	<ul style="list-style-type: none"> RC como se define a continuación MÁS: Cociente normal de CLL¹⁰ Y ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica (cociente $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ respectivamente luego de contar ≥ 100 células plasmáticas)⁷ o citometría de flujo de 2-4-colores en aspirados de médula ósea⁵
RC (Respuesta Completa)	<ul style="list-style-type: none"> Inmunofijación negativa en suero y orina Y Desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos Y < 5% de células plasmáticas en la médula ósea (si EMR celular no se realiza, el primer aspirado de médula ósea debe ser enviado para EMR y la evaluación morfológica no es obligatoria)
MBRP (Muy Buena Respuesta Parcial)	<ul style="list-style-type: none"> Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis 0 reducción del 90% o superior de la proteína M en suero MAS nivel de proteína M en orina < 100 mg por 24 h
RP (Respuesta Parcial)	<ul style="list-style-type: none"> Reducción $\geq 50\%$ de la proteína M en suero y reducción $\geq 90\%$ o hasta < 200 mg por 24 h de la proteína M en orina de 24 h <ul style="list-style-type: none"> Si la proteína M no es medible ni en suero ni en orina, se requiere una disminución $\geq 50\%$ de la diferencia entre los niveles de CLL implicados y no implicados (tumoral y no tumoral) en lugar de los criterios de la proteína M Si la proteína M no es medible ni en suero ni en orina, ni tampoco pueden medirse las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción $\geq 50\%$ de las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre y cuando el porcentaje inicial de células plasmáticas de la médula ósea fuera $\geq 30\%$ Además de los criterios listados más arriba, en caso de estar presentes al inicio, también se requiere una reducción $\geq 50\%$ del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos
RM (Respuesta Mínima)	<ul style="list-style-type: none"> Reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ de la proteína M Y reducción entre 50% y 89% de la proteína M en orina de 24 horas Además de los criterios mencionados arriba, en caso de estar presente al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos

Anexo 6 (parte 1): Criterios de respuesta estándar por parte del IMWG

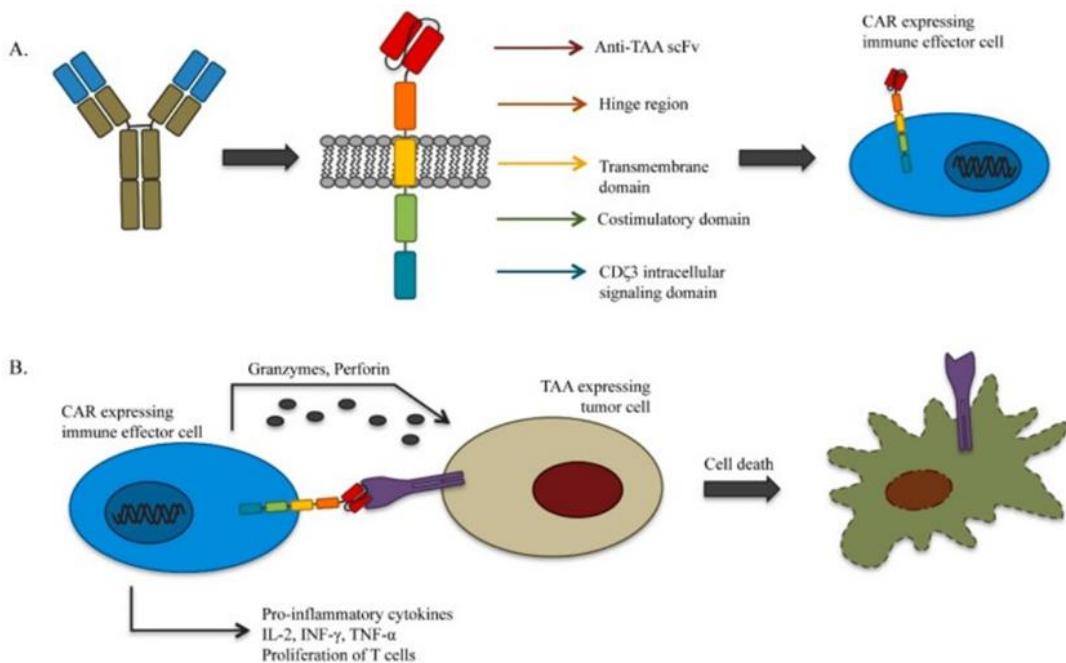
Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta ¹
<i>Criterios de respuesta estándar IMWG⁶</i>	
EE (Enfermedad Estable)	<ul style="list-style-type: none"> (No se recomienda usar como indicador de respuesta. La mejor forma de describir la estabilidad de la enfermedad es proporcionando estimaciones de los tiempos hasta la progresión) No cumplen criterios para RC, MBRP, RP o enfermedad en progresión (EP)
EP (Enfermedad Progresiva) ^{8,9}	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento de un 25% desde el valor de la menor respuesta en uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Proteína M en suero (aumento absoluto debe ser ≥ 0.5 g/dL) Aumento de la proteína M en suero ≥ 1 g/dL, si el componente M fuera menor a 5 g/dL Proteína M urinaria (aumento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h) En pacientes con niveles de proteína M en suero y en orina no detectables, la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres implicada y no implicada (incremento absoluto debe ser > 10 mg/dL) En pacientes con niveles de proteína M en suero y en orina no detectables y con niveles de CLL implicada no detectable, porcentaje de células plasmáticas en medula ósea independientemente del estado basal (incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$) Aparición de una nueva lesión(es), aumento $\geq 50\%$ desde el punto más bajo en SPD (suma de los diámetros perpendiculares) de más de una lesión, o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en ejes cortos. Aumento $\geq 50\%$ en células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 mcl)
Recaída Clínica	<p>La recaída clínica requiere uno o más de:</p> <p>Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB) atribuibles al desorden proliferativo de células plasmáticas subyacente. No se utiliza en cálculos de tiempo de progresión o progresión libre de enfermedad pero se lista como algo que puede ser reportado opcionalmente en la práctica clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o de lesiones óseas. Incremento definido en el tamaño de plasmocitomas existentes o de lesiones óseas. Un aumento definido se describe como un aumento del 50% (y al menos 1 cm) en mediciones en serie mediante la suma de los productos de: entrecruzamiento de diámetro de lesiones medibles. Hipercalcemia (> 11.5 mg/dL) Disminución en la hemoglobina ≥ 2 g/dL no asociada a la terapia Aumento en la creatinina sérica de 2 mg/dL o más Hiperviscosidad asociadas a la paraproteína sérica
Recaída desde RC (para ser usada solo si el punto final es sobrevida libre de enfermedad)	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reaparición de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis Desarrollo $\geq 5\%$ de células plasmáticas en medula ósea Aparición de cualquier otro síntomas de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en huesos o hipercalcemia como se describe debajo)
Recaída desde EMR negativa (para ser usada solo si el punto final es sobrevida libre de enfermedad)	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pérdida del estado de EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por citometría de flujo o secuenciación de última generación estudios por imágenes positivos para mieloma recurrente) Reaparición de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en medula ósea Aparición de cualquier otro síntomas de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en huesos o hipercalcemia como se describe debajo)

Abreviaturas: EMR, Enfermedad Mínima Residual; RC, respuesta completa; CLL, cadena ligera libre; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; RCe, respuesta completa estricta; MBRP, muy buena respuesta parcial.

Anexo 6 (parte 2): Criterios de respuesta estándar por parte del IMWG



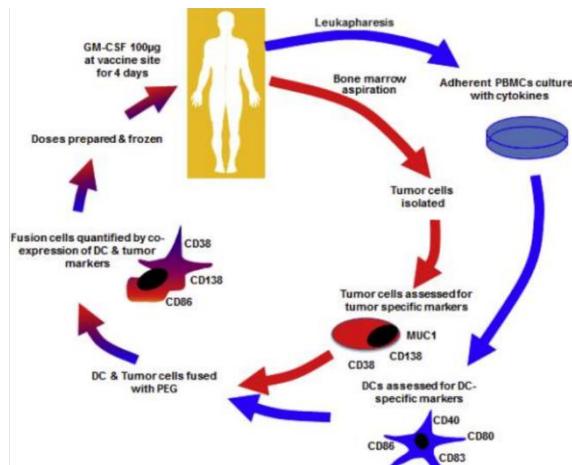
Anexo 7: Esquema de la inmunoterapia en el mieloma múltiple. A: Visión general de los diferentes tipos de inmunoterapia. B: Visión de cómo los diferentes tipos de inmunoterapia podrían atacar al mismo antígeno en una célula plasmática tumoral.



Anexo 8. A: Creación de un CAR mediante la secuenciación de las cadenas ligeras y pesadas variables y su ensamblaje en un fragmento variable (scFv), específico de un antígeno tumoral. B: La unión del receptor con su antígeno (TAA) desencadena la liberación de citocinas.

	CAR T cell	BsAb/antibody construct (e.g., BITE molecule)																						
STRUCTURE AND MANUFACTURING	<p>Ex vivo modified CAR T cell</p> <p>Autologous T cell</p> <p>scFv targeting TAA (e.g., BCMA)</p> <p>Hinge</p> <p>Transmembrane domain</p> <p>Stimulatory/activation signaling domains (e.g., 4-1BB, CD28, CD3ζ)</p> <p>Myeloma cell</p> <p>Autologous T-cell collection</p> <p>Viral vector carrying gene for CAR construct</p> <p>T-cell transfection</p> <p>2-4 weeks</p> <p>CAR T-cell infusion</p>	<p>Endogenous T cell</p> <p>scFv targeting antigen on effector cell (e.g., CD3)</p> <p>Flexible linker</p> <p>scFv targeting TAA (e.g., BCMA)</p> <p>Myeloma cell</p> <p>Off-the-shelf therapy allows for immediate treatment</p>																						
CHALLENGES AND STRATEGIES FOR IMPROVEMENT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Challenge</th><th>Strategies for Improvement</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenicity (e.g., HAMA)</td><td>• Fully human product</td></tr> <tr> <td>Manufacturing time</td><td>• Allogeneic product • More rapid manufacturing protocols</td></tr> <tr> <td>Target antigen loss/antigen-negative relapse</td><td>• Gamma-secretase inhibition for BCMA (e.g., NCT03502577) • Dual antigen-targeting product</td></tr> <tr> <td>Persistence</td><td>• MIL-based product • Preferential transduction of T_{CM} and T_{SCM} cell • PI3K inhibitor during manufacturing • Product with defined CD4:CD8 ratio</td></tr> <tr> <td>Safety (CRS, neurotoxicity)</td><td>• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Safety switches</td></tr> </tbody> </table>	Challenge	Strategies for Improvement	Immunogenicity (e.g., HAMA)	• Fully human product	Manufacturing time	• Allogeneic product • More rapid manufacturing protocols	Target antigen loss/antigen-negative relapse	• Gamma-secretase inhibition for BCMA (e.g., NCT03502577) • Dual antigen-targeting product	Persistence	• MIL-based product • Preferential transduction of T_{CM} and T_{SCM} cell • PI3K inhibitor during manufacturing • Product with defined CD4:CD8 ratio	Safety (CRS, neurotoxicity)	• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Safety switches	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Challenge</th><th>Strategies for Improvement</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunogenicity (e.g., HAMA)</td><td>• Humanize mAbs • Generate mAbs from phage display libraries based on human sequence</td></tr> <tr> <td>Target antigen loss/antigen-negative relapse</td><td>• Infusion of 2 BsAbs/antibody constructs targeting separate TAAs</td></tr> <tr> <td>Frequency of administration</td><td>• Extended half-life product</td></tr> <tr> <td>Safety (CRS, neurotoxicity, infections)</td><td>• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Careful evaluation of infections in future clinical trials to enable development of optimal management guidelines</td></tr> </tbody> </table>	Challenge	Strategies for Improvement	Immunogenicity (e.g., HAMA)	• Humanize mAbs • Generate mAbs from phage display libraries based on human sequence	Target antigen loss/antigen-negative relapse	• Infusion of 2 BsAbs/antibody constructs targeting separate TAAs	Frequency of administration	• Extended half-life product	Safety (CRS, neurotoxicity, infections)	• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Careful evaluation of infections in future clinical trials to enable development of optimal management guidelines
Challenge	Strategies for Improvement																							
Immunogenicity (e.g., HAMA)	• Fully human product																							
Manufacturing time	• Allogeneic product • More rapid manufacturing protocols																							
Target antigen loss/antigen-negative relapse	• Gamma-secretase inhibition for BCMA (e.g., NCT03502577) • Dual antigen-targeting product																							
Persistence	• MIL-based product • Preferential transduction of T_{CM} and T_{SCM} cell • PI3K inhibitor during manufacturing • Product with defined CD4:CD8 ratio																							
Safety (CRS, neurotoxicity)	• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Safety switches																							
Challenge	Strategies for Improvement																							
Immunogenicity (e.g., HAMA)	• Humanize mAbs • Generate mAbs from phage display libraries based on human sequence																							
Target antigen loss/antigen-negative relapse	• Infusion of 2 BsAbs/antibody constructs targeting separate TAAs																							
Frequency of administration	• Extended half-life product																							
Safety (CRS, neurotoxicity, infections)	• Tocilizumab to treat or prevent therapy-associated CRS • Consensus grading criteria and management algorithms for CRS and neurologic toxicity • Careful evaluation of infections in future clinical trials to enable development of optimal management guidelines																							

Anexo 9: Comparación entre la terapia con células CAR y los anticuerpos biespecíficos.



Anexo 10: Proceso de creación de las vacunas de células dendríticas.