

Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo

Treatment against high-risk smoldering multiple myeloma.

Karla Sharon Lugo-Bautista,¹ Enrique Juan Díaz-Greene,² Federico Leopoldo Rodríguez-Weber³

Resumen

OBJETIVO: Revisar la bibliografía con la finalidad de esclarecer la directriz de manejos prometedores contra el mieloma múltiple latente.

METODOLOGÍA: Se realizó una búsqueda en PubMed de términos basados en descriptores en ciencias de la salud orientados al mieloma múltiple latente.

RESULTADOS: Se obtuvieron 196 resultados y tras la valoración de los mismos se incluyeron 8 estudios para la realización de esta revisión. La administración de lenalidomida, lenalidomida-dexametasona o cafilzomib-lenalidomida-dexametasona se ha asociado con mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad o de progresión a una fase clonal.

CONCLUSIONES: A la fecha apunta la administración de lenalidomida o lenalidomida-dexametasona como manejo prometedor contra la progresión de mieloma múltiple latente. Sin embargo, aún no existe una guía de práctica clínica que sugiera su administración, por lo que se recomienda que en un futuro se realicen más ensayos clínicos de alta calidad con la finalidad de que puedan sugerir su prescripción.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades asintomáticas; manejo de enfermedad; progresión de enfermedad; evolución clonal; mieloma múltiple.

Abstract

OBJECTIVE: To review medical literature with the proposal of identifying promising new treatments against smoldering multiple myeloma.

METHOD: A search was made in PubMed of MeSH terms about smoldering multiple myeloma.

RESULTS: A total of 196 results was obtained, and after their evaluation, 8 studies were included to carry out this review. Administration of lenalidomide, lenalidomide-dexamethasone, or cafilzomib-lenalidomide-dexamethasone have been associated with increased disease-free survival time, or progression to a clonal phase.

CONCLUSIONS: To date, administration of lenalidomide or lenalidomide-dexamethasone is suggested as a promising treatment to stop the progression of smoldering multiple myeloma. However, there is no clinical practice guideline to suggest its use yet, so it is recommended that more high-quality clinical trials be conducted in the future with focus on its utility to treat this relatively novel disease.

KEYWORDS: Asymptomatic diseases; Disease management; Disease progression; Clonal evolution; Multiple myeloma.

¹ Médico residente de la Especialidad de Medicina Interna.

² Titular del curso de Medicina Interna.

³ Adjunto del curso de Medicina Interna. Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

Recibido: 3 de mayo 2020

Aceptado: 25 de septiembre 2020

Correspondencia

Karla Sharon Lugo Bautista
karlablugo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Lugo-Bautista KS, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo. Med Int Méx 2022; 38 (3): 560-570.

ANTECEDENTES

En 1980, Hyle y Greipp, dos investigadores clínicos que estudian a este grupo de afecciones clínicas, detectaron a seis pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos de mieloma múltiple, pero que curiosamente no mostraron una evolución agresiva.¹ En ese mismo año, otro investigador, Alexanian, publicó un reporte de 29 casos de características similares en pacientes con diagnóstico de mieloma localizado e indolente.² En 2003, el *International Myeloma Working Group* (IMWG), tras años de revisión de múltiples series de casos y ensayos de pacientes con evoluciones particulares de esta enfermedad, decidió clasificar a los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que no manifestaban un cuadro clínico habitual y que además mostraban mediante pruebas de laboratorio, células clonales plasmáticas en la médula ósea mayores o iguales al 10% con o sin la existencia de proteína M sérica mayor o igual a 30 g/L como una nueva afección denominada mieloma múltiple latente.² Dicho lo anterior, el mieloma múltiple latente se define como una etapa precursora asintomática que está entre el mieloma múltiple activo y la gammapatía monoclonal de significado incierto.³ En 2014, la *International Myeloma Working Group* publicó los nuevos criterios de mieloma múltiple latente, con el propósito de identificar el mieloma múltiple que requiriera terapia temprana para prevenir el daño a órganos.⁴ En términos epidemiológicos, en la actualidad no existen datos mundiales concretos de incidencia y prevalencia del mieloma múltiple latente. La edad media de los pacientes al diagnóstico es de 67 años,⁵ aunque en otros artículos se menciona un intervalo de 50 a 70 años de edad.⁶ El mieloma múltiple latente en términos clínicos es una afección asintomática, por lo que suele diagnosticarse como parte de la evaluación de otras enfermedades.⁶ Para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple latente debe haber concentraciones de proteína M sérica (IgG o IgA) de 3 o más g/dL, proteína de Bence Jones

mayor o igual a 500 mg/24 horas en orina, 10 a 60% de células plasmáticas en médula ósea, plasmocitoma óseo o extramedular comprobado por biopsia y ausencia de eventos definitorios de mieloma o amiloidosis (hipercalcemia, lesiones óseas en radiografías, anemia, lesión renal y una o más de las siguientes: más del 60% de células plasmáticas clonales en médula ósea, relación de cadenas ligeras libres séricas implicadas/ no implicadas de > 100 o > 1 y lesiones focales por resonancia magnética).⁵ Asimismo, los casos de mieloma múltiple latente de alto riesgo tienen las siguientes características: mutaciones genéticas (t (4;14), del(17p), ganancia 1q, índice GEP70 > 0.26 o índice GEP4 > 9.28), proteína M > 3 g/dL, subtipo IgA, disminución de más de 1 en las concentraciones de Ig no implicada y relación de cadenas ligeras libres > 8 , resonancia magnética con más de una lesión focal, infiltración a médula ósea y PET-CT con captación difusa o lesión focal, edad mayor de 65 años, más del 20% de células plasmáticas en médula ósea, más del 95% de células plasmáticas aberrantes en médula ósea y un aumento en la circulación de células plasmáticas.⁷ Si el paciente tiene una cuenta mayor o igual al 10% de células clonales plasmáticas y una cuenta mayor o igual a 30 g/L de proteína monoclonal (PM), la probabilidad de progresar a 15 años es del 87%, si las células clonales plasmáticas son mayores o igual al 10% y la PM menor de 30 g/L, el riesgo a 15 años es del 70%, en cambio, si las células clonales plasmáticas son menores al 10% y la PM mayor o igual a 30 g/L, hay un riesgo del 39%.⁸ Hasta la fecha, el tratamiento contra mieloma múltiple latente, sin importar el estadio de riesgo en el que se encuentre, es la observación. Esto es debido a la escasez de ensayos clínicos con distribución al azar que recomienden otras intervenciones para el manejo de esta enfermedad. Históricamente, entre los primeros tratamientos que se prescribieron contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo destacan tres estudios de más de 20 años de antigüedad, en los que sugirieron la administración de melfalán con prednisona; sin

embargo, no se observó diferencia en el tiempo de progresión ni supervivencia.⁷ Asimismo, se ha visto la utilidad de la talidomida; sin embargo, se observaron respuestas parciales y elevada tasa de toxicidad farmacológica.⁹ No obstante, en la actualidad se están realizando estudios prometedores, en los que se pone a prueba la utilidad de diversos medicamentos que buscan producir mejores tasas de disminución de progresión de la enfermedad y de supervivencia.¹⁰

MÉTODOLÓGÍA

Se realizó un rastreo en el motor de búsqueda de PubMed, que se encuentra anexo a la base de datos de MEDLINE. Se realizó la búsqueda en inglés de términos basados en descriptores en ciencias de la salud, tales como “mieloma múltiple”, “latente” y “tratamiento”, arrojando un total de 196 resultados y tras la valoración de los títulos y el *abstract* de los mismos, se decidió incluir 8 estudios para la realización de esta revisión. En términos generales, se incluyeron estudios que trataran sobre las generalidades y tratamiento del mieloma múltiple latente y algunos estudios que incluían tratamiento contra gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple activo; se excluyeron los que trataron únicamente sobre mieloma múltiple activo, gammapatía monoclonal de significado incierto o ambos.

RESULTADOS

El **Cuadro 1** muestra las características de los estudios incluidos en esta revisión.

Gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple latente, y curcumina: Ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, con grupo control y placebo, cruzado con 4 g, y estudio de extensión, *open label*, con 8 g

La curcumina es un compuesto derivado de una planta, que se ha demostrado inhibe la

actividad de NF-KB y las vías relacionadas con NF-KB, lo que induce la apoptosis celular. De esta manera, se han hipotetizado propiedades antiinflamatorias, cicatriciales, antineoplásicas, antibacterianas, anticoagulantes y antiespasmódicas.¹¹ En este ensayo clínico, con distribución al azar, doble ciego, se encontraron 36 pacientes, que se distribuyeron al azar en dos grupos, 19 pacientes tenían diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto y 17 pacientes, mieloma múltiple latente. Un grupo recibió 4 g de curcumina y el otro grupo 4 g de placebo, cruzando resultados a los 3 meses.¹² Al término, al grupo que recibió los 4 g de curcumina se le ofreció la opción de ingresar a un estudio de extensión, en el que se administraron dosis de hasta 8 g de curcumina. Se recolectaron muestras sanguíneas y urinarias en intervalos específicos para analizar marcadores;¹² 25 pacientes completaron el estudio con 4 g de curcumina y 18 pacientes el estudio de extensión con 8 g. Se observó disminución en la relación de cadenas ligeras libres, así como disminución en la diferencia entre las cadenas ligeras clonales y no clonales y el daño de cadenas ligeras libres. El marcador de resorción ósea, UDPYD, disminuyó en el grupo de curcumina y aumentó en el grupo placebo; asimismo, se observó disminución de la creatinina sérica en pacientes con curcumina,¹² lo que sugiere que la curcumina pudiera tener potencial de enlentecer el progreso de los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente.¹²

Ensayo con distribución al azar de lenalidomida comparado con observación en mieloma múltiple latente

En este ensayo clínico con distribución al azar se incluyeron pacientes con mieloma múltiple latente de riesgo intermedio o alto, siendo 182 pacientes, de los que 92 recibieron tratamiento con lenalidomida y 90 se mantuvieron en observación.¹³ La lenalidomida es un análogo de

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continúa en la siguiente página)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Lust JA, et al. (2009) ²⁴	Ensayo clínico con distribución al azar fase II.	Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 60 años, 25 pacientes eran hombres y 22 mujeres	Se administró anakinra, 100 mg al día, vía subcutánea a todos los pacientes por 6 meses, si mostraban mejoría, se continuaba ese medicamento, pero si mostraban enfermedad estable, o progresión, recibían dexametasona, 20 mg a la semana, junto con anakinra	El tratamiento con inhibidores de IL-1 disminuyó la tasa de proliferación de mieloma y las concentraciones de la PCR de alta sensibilidad, llevando a los pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo a un estado de enfermedad crónica con mejoría en la supervivencia libre de progresión
Colombick T, et al. (2012) ¹²	Ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, controlado, cruzado y <i>open label</i>	Se incluyeron 36 pacientes, 19 con gammapatía monoclonal de significado incierto y 17 con mieloma múltiple latente. Los pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto tenían mediana de edad de 67 años y el grupo de mieloma múltiple latente, de 73 años	Al grupo terapéutico se le administraron 4 g de curcumina vía oral, diariamente, durante 3 meses. A los participantes que aceptaron el estudio de extensión se les administraron 8 g de curcumina, diariamente, vía oral, por 3 meses. Al grupo placebo se le administraron gránulos con celulosa, fosfato dicálcico, polivinilpirrolidona 30, glicolato de sodio y estearato de magnesio	La curcumina puede tener la capacidad de enlentecer la progresión de gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple latente
Witzig TE, et al. (2013) ²⁰	Ensayo clínico con distribución al azar fase III	En este estudio se incluyeron 68 pacientes, de los cuales 35 se incluyeron en el grupo de tratamiento combinado y 33 en el grupo de tratamiento solamente con ácido zolendrónico. En ambos grupos la mediana de edad fue de 63 años. En el grupo de tratamiento combinado 13 pacientes fueron mujeres y 22 hombres; mientras que en el grupo de tratamiento solo, se incluyeron 14 mujeres y 19 hombres	A todos los pacientes se les administraron 4 mg de ácido zolendrónico intravenoso mensual y al grupo terapéutico también se le administró talidomida, 200 mg al día	La combinación de talidomida con ácido zolendrónico aumenta el tiempo de progresión de mieloma múltiple latente a mieloma múltiple activo, así como la respuesta antitumoral

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continúa en la siguiente página)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Mateos MV, et al. (2013) ²³	Ensayo clínico con distribución al azar, <i>open label</i> , fase III	En el grupo terapéutico, se incluyeron 57 pacientes y en el grupo observacional, 62 pacientes	Los pacientes del grupo terapéutico recibieron dosis de inducción con lenalidomida 25 mg al día, en los días 1 a 21, junto con dexametasona 20 mg al día en los días 1 a 4, y días 12 a 15, durante nueve ciclos en intervalos de 4 semanas. En el régimen de mantenimiento, se administró lenalidomida 10 mg al día, en los días 1 a 21, en cada ciclo de 28 días, por dos años	El tratamiento temprano de mieloma múltiple latente de alto riesgo retrasa la progresión a mieloma múltiple activo y aumenta la supervivencia
Korde N, et al. (2015) ¹⁵	Ensayo clínico con distribución al azar	Se incluyeron 45 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico y 12 con mieloma múltiple latente. De los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, la mediana de edad fue de 60 años, incluyéndose 27 hombres y 18 mujeres; 30 pacientes tenían isotipo IgG, 10 tipo IgA y 5 cadenas ligeras. En los pacientes con mieloma múltiple latente, la mediana de edad fue de 58 años, se incluyeron 5 hombres y 7 mujeres, de los cuales 11 pacientes tenían isotipo IgG, ninguno IgA y uno cadenas libres	A todos los pacientes de ambos grupos se les administraron 8 ciclos de 28 días de carfilzomib 20/36 mg/m ² , en los días 1, 2, 8, 9 y 15, así como lenalidomida 25 mg los días 1 a 21, y dexametasona 20/10 mg (ciclos 1 a 4 y 5 a 8), en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Quienes mostraron estabilidad en la enfermedad recibieron 24 ciclos de dosis extendida de lenalidomida	La combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona muestra altas tasas de enfermedad mínima residual negativa, tanto en pacientes con mieloma múltiple latente o mieloma múltiple de reciente diagnóstico, lo que genera mayor supervivencia libre de progresión
Wichert S, et al. (2017) ²⁵	Ensayo clínico, de un solo brazo, <i>open label</i> , fase II	Se incluyeron 4 pacientes, con mediana de edad de 62 años, de los que 3 eran hombres	Se administraron 5 dosis de BI-505, calculada con 43 mg/kg peso corporal, en 4 semanas	No hubo relevancia clínica en la actividad de la enfermedad
Jagannath S, et al. (2018) ²²	Ensayo clínico no con distribución al azar fase II	En este estudio, 15 pacientes recibieron elotuzumab 20 mg/kg y 16 pacientes una dosis de 10 mg/kg.	Los pacientes con mieloma múltiple latente recibieron elotuzumab 20 mg/kg vía intravenosa (días 1 y 8 del primer ciclo, posteriormente mensual) o 10 mg/kg (semanal en primer y segundo ciclo, posteriormente cada dos semanas)	La monoterapia con elotuzumab es bien tolerada, con supervivencia libre de enfermedad del 69%; sin embargo, no mostró respuesta en la proteína M, por lo que se requieren más estudios

Cuadro 1. Características generales de los estudios incluidos en esta revisión (continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Intervención	Resultado
Lonial S, et al. (2019) ¹³	Ensayo clínico con distribución al azar	Se incluyeron 182 pacientes, de los que 90 se incluyeron en el grupo de lenalidomida y 92 en observación	Se administró a 92 pacientes lenalidomida, vía oral, 25 mg los días 1 a 21, en un ciclo de 28 días. Mientras que 90 pacientes se incluyeron en el grupo observacional	La administración temprana de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple latente retrasa la aparición de mieloma múltiple activo, así como el daño a órgano blanco

IL-1: interleucina 1, PCR: proteína C reactiva; IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgo; p valor p; NA: no aplica; IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A; BI 505: bersanlimab; NK: *natural killer*.

la talidomida, que se une al complejo proteico E3 de la ubiquitina ligasa del cereblon, lo que permite que tenga funciones antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras, lo que ha sido benéfico en afecciones hematológicas malignas.¹⁴ La lenalidomida se administró de manera oral con dosis de 25 mg, en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días, y se dio seguimiento de 35 meses. Se observó respuesta en un 50% de los pacientes con lenalidomida (IC95% 39-61%), sin observarse respuesta en los pacientes en observación.¹³ El tiempo libre de progresión fue mayor con lenalidomida (HR 0.28, IC95% 0.12-0.62, $p = 0.002$). Se observó supervivencia libre de enfermedad a un año del 98%, a dos años del 93% y a tres años del 91% en los pacientes con lenalidomida, contra 89% a un año, 76% a dos años y 66% a tres años en el grupo de observación. Puede observarse que en este estudio el tratamiento temprano con lenalidomida potencialmente disminuye la progresión y la formación de daño a órgano en los pacientes con mieloma múltiple latente.¹³

Combinación de carfilzomib-lenalidomida-dexametasona, con extensión de lenalidomida en mieloma múltiple latente de alto riesgo o mieloma múltiple de reciente diagnóstico

En otro estudio se dio tratamiento basado en carfilzomib-lenalidomida-dexametasona con

extensión de tratamiento con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo o recién diagnosticados con mieloma múltiple.¹⁵ El carfilzomib es un inhibidor de proteasoma, que se une de manera irreversible al extremo N terminal de treonina, en donde se encuentra el sitio activo de 20S, provocando la acumulación de proteínas mal plegadas, induciendo de esta manera la apoptosis y la suspensión del ciclo celular, por medio de la vía NF-KB.¹⁶ Los glucocorticoides, como la dexametasona, reducen la concentración, distribución y función de los leucocitos periféricos, la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, enzimas proinflamatorias, producción de peróxido de neutrófilos, eosinófilos, e inmunoglobulinas, provocando la apoptosis y disminuyendo factores como IL-3 e IL-5.¹⁷ En este estudio se seleccionaron pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente durante 17.3 meses y por 15.9 meses en pacientes con mieloma múltiple latente.¹⁵ Este tratamiento se dio en 8 ciclos de 28 días, en los que se administró carfilzomib (20/36 mg/m²) en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, lenalidomida (25 mg) en los días 1 a 21, y dexametasona (20/10 mg), en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. Se continuó con dosis de lenalidomida extendidas, por 24 ciclos, en los pacientes que mostraron enfermedad estable.¹⁵ En los 45 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, no hubo eventos de neuropatía (grado 3 o mayor); de 12 pacientes con mieloma

múltiple latente de alto riesgo el efecto adverso más frecuente fue linfopenia en el 100% de los pacientes y alteraciones gastrointestinales en el 92%. En 28 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico y 12 con mieloma múltiple latente se encontró enfermedad mínima residual en todos los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (IC 88-100%) y en el 92% de los pacientes con mieloma múltiple latente (IC 62-100%); por citometría de flujo paramétrica y por secuenciación de siguiente generación se encontró en el 67% del mieloma múltiple de reciente diagnóstico (IC 43-85%) y en el 75% de mieloma múltiple latente (IC 43-94%).¹⁵ Al dar seguimiento por 12 meses de supervivencia libre de enfermedad mínima residual se observó por medio de citometría de flujo y secuenciación de siguiente generación negatividad en el 100 y 79%, respectivamente (IC 47-94%, $p < 0.001$), y positividad del 100 y 95%, respectivamente (IC 75-99%, $p = 0.02$).¹⁵ Por tanto, en este estudio, se observó mayor supervivencia libre de progresión, ausencia de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, así como respuesta adecuada en pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo que recibieron esta intervención farmacológica.¹⁵

Ensayo clínico con distribución al azar fase III de talidomida con ácido zolendrónico versus ácido zolendrónico solo en pacientes con mieloma múltiple latente

La talidomida es un fármaco que inhibe al interferón gamma, provocando la degradación del ARNm del factor de necrosis tumoral alfa, disminuye la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos, disminuye la relación de linfocitos T CD4/CD8 y mejora la respuesta de interleucinas 4 y 5, dando lugar a efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos e inmunomoduladores.¹⁸ El ácido zolendrónico es un bisfosfonato que ha demostrado inducir apoptosis en los osteoclas-

tos activados, al inducir inhibición enzimática de los mismos; asimismo, se ha observado que puede inhibir la adhesión de células tumorales con hueso mineralizado, por lo que se ha administrado en ciertas enfermedades oncológicas para evitar la formación y diseminación de procesos cancerígenos, también se administra para obtener sinergia con otros medicamentos para tratamiento oncológico.¹⁹ En este ensayo se eligieron pacientes que tenían diagnóstico de mieloma múltiple latente, a todos los pacientes se les administraron 4 mg de ácido zolendrónico, vía intravenoso de manera mensual. De la misma forma, los pacientes del brazo terapéutico recibieron 200 mg de talidomida al día.²⁰ Se observó mediana de tiempo de progresión de enfermedad de 2.4 años (IC95%: 1.4-3.6) en 35 pacientes en tratamiento combinado (ácido zolendrónico con talidomida) contra 1.2 años en 33 pacientes con tratamiento solo (ácido zolendrónico) [IC95% 0.7-2.5], con HR de 2.05, IC95%: 1.1-3.8, $p = 0.02$. Al evaluar tras un año de evolución, se observó que el 86% de los pacientes con tratamiento combinado se mantuvieron libres de enfermedad en comparación con un 55% del tratamiento solo ($p = 0.0048$).²⁰ Al evaluar a los pacientes, posterior al primer año, la respuesta libre de progresión en tratamiento combinado tuvo duración de 3.3 años (IC95%: 1.1-NA) y no hubo respuestas confirmadas en el tratamiento solo ($p = 0.0004$).²⁰ En este estudio se concluyó que el efecto antitumoral de la talidomida genera mejor respuesta en el tiempo libre de progresión a mieloma múltiple activo, comparada con el tratamiento solo con ácido zolendrónico.²⁰

Estudio fase 2 de monoterapia con elotuzumab en pacientes con mieloma múltiple latente

El elotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que reconoce la señalización de SLAMF7 (glucoproteína expresada en células de mieloma) y en células *natural killer* (NK), por lo que destruye células de mieloma por medio de la

activación directa de las células NK, y toxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediada por NK.²¹ En este estudio fase II, sin distribución al azar, se trató a los pacientes con 20 mg/kg vía intravenosa de elotuzumab, administrándose un ciclo los días 1 y 8, seguido de dosis mensuales o 10 mg/kg, ciclos 1 y 2 semanales, seguido de dosis cada 2 semanas; 15 pacientes recibieron 20 mg/kg y 16 pacientes, 10 mg/kg, dándose seguimiento durante 28 meses (desde enero de 2016), sin encontrarse relación entre la proporción de las células NK CD56 y la reducción máxima de proteína M, con IC90%, tasa de respuesta efectiva 10% (2.7-23.2), así como disminución a dos años de supervivencia libre de progresión del 69% (52-81). Entre los efectos adversos observados, el 13% de los pacientes mostraron reacciones secundarias a la infusión (grado I-II). Actualmente está en investigación el tratamiento con elotuzumab combinado con dexametasona y lenalidomida.²²

Lenalidomida con dexametasona como tratamiento contra el mieloma múltiple latente de alto riesgo

Se realizó un ensayo con distribución al azar, fase 3, *open label*, en el que se incluyeron 199 pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo, que podían entrar en tratamiento u observación. El tratamiento se basó en 25 mg de lenalidomida al día, en los días 1 a 21, con 20 mg de dexametasona al día, en los días 1 a 4 y 12 a 15, por 9 ciclos, en intervalos de 4 semanas, y se mantuvieron con lenalidomida 10 mg al día, en los días 1 a 21, de cada ciclo de 28 días por 2 años.²³ Tras el seguimiento de los pacientes durante 40 meses, la mediana de tiempo de progresión fue mayor en el grupo tratado comparado con el grupo de observación (IC95%, 0.09-0.32, $p = \leq 0.001$), así como la supervivencia a 3 años, que fue del 94% en pacientes con tratamiento, comparado con el 80% de pacientes en observación (IC95%, 0.1-0.91, $p = 0.03$). Hubo una respuesta parcial o mejor en el

79% de los pacientes en el grupo de tratamiento después de la fase de inducción y en el 90% de la fase de mantenimiento. Por tanto, los autores de este estudio concluyeron que conviene el inicio de tratamiento temprano en pacientes con mieloma múltiple latente para retrasar la progresión a mieloma múltiple activo, con mejoría en la supervivencia de los pacientes.²³

Inducción de un estado de enfermedad crónica en pacientes con mieloma múltiple latente al actuar en la generación de IL-6 producida por IL-1B y el componente proliferativo del mieloma

Se incluyeron 47 pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo, entre el 19 de noviembre de 2002 y el 24 de mayo de 2007, que fueron tratados con antagonistas de los receptores de IL-1 (IL-1Ra), en este caso anakinra, agregándose en el 53% de los pacientes una dosis baja de dexametasona (20 mg a la semana). En este estudio se observó mayor inhibición de la producción de IL-6, por parte de los IL-1Ra contra la dexametasona, aunque se observó que, con la combinación de ambos medicamentos, generaba mayor inhibición de IL-6 e inducción de apoptosis.²⁴ La media de supervivencia libre de progresión fue de 37.5 meses, mientras que la estabilidad de la enfermedad se mantuvo en 8 pacientes con el tratamiento por 4 años o más. Por lo que en los pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple latente de alto grado se recomienda el tratamiento con IL-1Ra, ya que disminuye la proliferación de células plasmáticas y las concentraciones de proteína C reactiva.²⁴

Ensayo clínico fase 2, de un solo brazo, *open label*, para evaluar la respuesta del mieloma múltiple latente tras el tratamiento con BI-505, un anticuerpo monoclonal antiadhesión intercelular de molécula I humana

El anticuerpo monoclonal BI-505 se dirige contra la molécula 1 de adhesión intercelular, con el

potencial de destruir células tumorales con mínimos efectos secundarios a largo plazo, que ha sido tolerado en la fase temprana 1 del ensayo.²⁵ Durante la fase 2, 4 pacientes se incluyeron y 3 de ellos terminaron el primer ciclo (5 dosis de BI-505, con 43 mg/kg) en 4 semanas; los cuales presentaron un perfil adecuado de seguridad. Ningún paciente alcanzó una respuesta al tratamiento, por tanto, no ocurrió relevancia clínica en la actividad de la enfermedad, a pesar de ser adecuadamente tolerada.²⁵

DISCUSIÓN

La importancia de este trabajo radica en que, en la actualidad, se considera que los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple latente tienen elevado nivel de progresión a mieloma múltiple activo, padecimiento que, a la fecha, sigue sin contar un esquema de vigilancia específico, y contra el cual únicamente se sigue considerando a la observación la primera línea de manejo. Sin embargo, se han realizado diversos estudios en los que se observa que el manejo temprano de esta enfermedad podría prevenir consecuencias importantes, como daño a órgano blanco o la misma progresión a una fase activa de esta enfermedad. No obstante, pese al esfuerzo realizado por diversos clínicos e investigadores en todo el mundo, aún queda en duda cuál podría ser una intervención eficaz en esta población. Se ha intentado el tratamiento con curcumina, tanto en pacientes con mieloma múltiple latente como con gammapatía monoclonal de significado incierto, y en los cuales se observó disminución en las concentraciones de creatinina sérica y de cadenas ligeras libres, lo que podría interpretarse como una probable disminución de la progresión de los pacientes a una fase activa de la enfermedad. Otro ensayo farmacológico comparó el efecto de lenalidomida *versus* la observación en pacientes con mieloma múltiple latente. En este estudio se detectaron efectos positivos en el tiempo libre de progresión de la enfermedad,

así como en la disminución de daño a múltiples órganos. Otro estudio combinó el tratamiento de lenalidomida con dexametasona, en el que se observaron resultados significativos en términos de mayor tasa de supervivencia, así como en aumento en la latencia de progresión a una fase activa de la enfermedad, lo que podría interpretarse como un resultado prometedor. En otro ensayo se utilizó la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona, con extensión de lenalidomida en mieloma múltiple latente o mieloma múltiple de reciente diagnóstico. En éste, se observó mayor probabilidad de supervivencia libre de progresión, así como ausencia de enfermedad mínima residual. Por otro lado, en otro estudio en el que se prescribió talidomida con ácido zolendrónico se observaron resultados significativos respecto a aumentar el tiempo de latencia libre de progresión a una fase activa de la enfermedad. Otro grupo de estudio administró elotuzumab como monoterapia en estos pacientes y se observó disminución en la progresión de la enfermedad, pero sin discriminar mejoría en otros parámetros. Asimismo, la administración de anakinra (inhibidor de IL-1) con dexametasona se asoció con resultados favorables respecto a la disminución de PCR de alta sensibilidad y en tiempo de progresión de la enfermedad. Por último, la administración del fármaco experimental BI 505 se ha vinculado con adecuada tolerancia en este grupo de pacientes, aunque sin asociarse con mejoría respecto a parámetros de la actividad en la enfermedad.

CONCLUSIONES

En conclusión, y agregado a lo anteriormente expuesto, concluimos que a la fecha existen avances sobre intervenciones fundamentalmente farmacológicas prometedoras para el tratamiento de la mieloma múltiple latente, entre la cuales apunta la administración de lenalidomida o lenalidomida/dexametasona como manejo potencialmente eficaz para

alterar la historia natural de la progresión de esta enfermedad. Sin embargo, aún no existe una guía de práctica clínica que sugiera o pueda recomendar el uso de algunas de las intervenciones previamente descritas, por lo que se sugiere que en un futuro se realicen más ensayos clínicos de alta calidad con la finalidad de que en un momento dado se elabore una revisión sistemática con metanálisis para esclarecer la eficacia, efectividad y eficiencia de los medicamentos mencionados como tratamiento contra el mieloma múltiple latente y, mientras tanto, se mantiene la observación como probable primera línea de manejo, con opción abierta a otros tratamientos según el contexto clínico y paraclínico del paciente.

REFERENCIAS

1. Mateos MV, González-Calle V. Smoldering multiple myeloma: Who and when to treat. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17 (11): 716-722. doi: 10.1016/j.clml.2017.06.022.
2. Hernández JÁ, Martínez-López J, Lahuerta JJ. Timing treatment for smoldering myeloma: is earlier better? *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (5): 345-54. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1599281>.
3. Kunacheewa C, Manasanch EE. High-risk smoldering myeloma versus early detection of multiple myeloma: Current models, goals of therapy, and clinical implications. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020; 33 (1): 101152. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101152>
4. Landgren O. Shall we treat smoldering multiple myeloma in the near future? *Hematology* 2017; 1: 194-204. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.194>
5. Blum A, Bazou D, O’Gorman P. Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther* 2018; 8: 21-31. doi: 10.2147/BLCCT.S136447.
6. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood* 2015; 125 (20): 3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899.
7. Sundararajan S, Kumar A, Korde N, Agarwal A. Smoldering multiple myeloma: Emerging concepts and therapeutics [Internet]. Vol. 11, *Curr Hematol Malign Rep* 2016; 11: 102-10. doi: 10.1007/s11899-016-0305-6.
8. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V., Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121-7. doi: 10.1038/leu.2010.60.
9. Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, Heusschen R, Zojer N, Decaux O, et al. The changing landscape of smoldering multiple myeloma: A European perspective. *Oncologist* 2016; 21 (3): 333-42. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0303.
10. Muchtar E, Kumar SK, Magen H, Gertz MA. Diagnosis and management of smoldering multiple myeloma: the razor’s edge between clonality and cancer. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (2): 288-99. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1334124>
11. Wei Y, Lee RJ. Liposomal curcumin and its application in cancer. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 6027-44. doi: 10.2147/IJN.S132434.
12. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and curcumin: A randomized, double-blind placebo-controlled cross-over 4g study and an open-label 8g extension study. *Am J Hematol* 2012; 87 (5): 455-60. <https://doi.org/10.1002/ajh.23159>.
13. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlovski RZ, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (11): 1126-1137. doi: 10.1200/JCO.19.01740.
14. Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lenalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56 (2): 139-52. doi: 10.1007/s40262-016-0432-1.
15. Korde N, Roschewski M, Zingone A, Kwok M, Manasanch EE, Bhutani M, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015; 1 (6): 746-54. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2010.
16. Striffler S, Knop S. The role of carfilzomib in treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Futur Oncol* 2018; 14 (30): 3123-34. doi: 10.2217/fon-2018-0040.
17. Ordóñez SG, Álvarez ÁM, Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente. *Rev Ciencias Salud* 2007; 5 (3): 58-69.
18. Valencia AM, Manzano AR, Armendáriz KS, Sánchez PO, López PZ, Guerrero JA, et al. Thalidomide: From darkness to brightness. *Dermatol CMQ* 2011; 9 (4): 298-305.
19. Ouyang Z, Li H, Zhai Z, Xu J, Dass CR, Qin A, et al. Zoledronic acid: pleiotropic anti-tumor mechanism and therapeutic outlook for osteosarcoma. *Curr Drug Targets* 2018; 19 (5): 409-21. doi: 10.2174/1573399811666150615145409.
20. Witzig TE, Laumann KM, Lacy MQ, Hayman SR, Dispenzieri A, Kumar S, et al. A phase III randomized trial of thalidomide plus zoledronic acid versus zoledronic acid alone in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27 (1): 220-5. doi: 10.1038/leu.2012.236.
21. Passey C, Sheng J, Mora J, Tendolkar A, Robbins M, Dodge R, et al. The clinical pharmacology of elotuzumab. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57 (3): 297-313. doi: 10.1007/s40262-017-0585-6.

22. Jagannath S, Laubach J, Wong E, Stockerl-Goldstein K, Rosenbaum C, Dhodapkar M, et al. Elotuzumab monotherapy in patients with smoldering multiple myeloma: a phase 2 study. *Br J Haematol* 2018; 182 (4): 495-503. doi: 10.1111/bjh.15384.
23. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, De La Rubia J, De Arriba F, Corral LL, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013; 369 (5): 438-47. DOI: 10.1056/NEJMoa1300439.
24. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Gertz MA, Witzig TE, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009; 84 (2): 114-22. doi: 10.4065/84.2.114.
25. Wichert S, Juliusson G, Johansson Å, Sonesson E, Teige I, Wickenberg AT, et al. A single-arm, open-label, phase 2 clinical trial evaluating disease response following treatment with BI-505, a human anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody, in patients with smoldering multiple myeloma. *PLoS One* 2017; 12 (2): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0171205.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.