

# Mieloma múltiple, consideraciones de la talidomida para su tratamiento

Dr. Jaime García Chávez,\* Dr. Hugo Mendieta Zerón\*\*

\* Jefe del Servicio de Hematología. Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).  
\*\* Médico Internista. Torre de Especialidades Médicas. Sanatorio "Toluca", Toluca, México. Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

## Resumen

El mieloma múltiple es una patología en la que células plasmáticas malignas se acumulan en la médula ósea y usualmente producen una inmunoglobulina monoclonal de tipo IgG o IgA. El esquema actual de tratamiento incluye vincristina, adriamicina y dexametasona; como segunda opción está el melfalán con esteroide y recientemente ha habido resultados promisorios con la talidomida y sus derivados, así como un inhibidor proteasómico. Las opciones terapéuticas se han ampliado con el desarrollo de nuevos fármacos con eficacia como terapia de salvamento para mieloma múltiple en fase avanzada.

**Palabras clave:** Mieloma múltiple, talidomida, tratamiento.

## Summary

Multiple myeloma is a disorder in which malignant plasma cells accumulate in the bone marrow and usually produce a monoclonal immunoglobulin (Ig) of IgG or IgA type. The actual treatment schema includes vincristine, adriamycin and dexamethasone; as second option is melphalan with steroid, and recently, there have been promising therapeutic results with both thalidomide and its derivatives, and also a proteasome inhibitor. New agents providing effective salvage therapy for end-stage myeloma, have broadened the therapeutic armamentarium markedly.

**Keywords:** Multiple myeloma, thalidomide, treatment.

## Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B, caracterizada por la proliferación y acumulación de células plasmáticas en la médula ósea, y por la sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales, que pueden ser detectadas en el suero o en la orina (componente M).

### Epidemiología

El MM representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de todas las neoplasias hematológicas. La incidencia de esta enfermedad se incrementa con la edad y alcanza su máximo durante la séptima

década de la vida. Se observa un predominio del género masculino.<sup>1</sup>

Los factores genéticos y ocupacionales se han asociado con mayor riesgo de mieloma múltiple, en especial la exposición a pesticidas, radiación ionizante, benceno, infecciones virales y otros químicos.<sup>2</sup>

### Origen

Aunque las células plasmáticas representan el tipo celular predominante en el MM, su baja actividad proliferativa ha hecho suponer que la clona tumoral proviene de linfocitos B más inmaduros.<sup>3</sup>

Los precursores de las células plasmáticas



migran a la médula ósea donde reciben señales apropiadas para madurar.<sup>4</sup> Las moléculas de adhesión desempeñan un papel crítico en este proceso, así como la secreción de citocinas como la interleucina 1 $\alpha$ , y la interleucina 6 que promueve el crecimiento tumoral y la resorción ósea.

No se reporta un patrón citogenético específico. Los cambios cromosómicos más comúnmente reportados son estructurales y numéricos, implicando frecuentemente a los cromosomas 1, 11, 13 y 14.<sup>5</sup> La depleción parcial o completa del cromosoma 13, así como anomalías 11q, se correlacionan con un estadio avanzado, pobre pronóstico y respuesta insatisfactoria al tratamiento. Otras anomalías citogenéticas incluyen trisomías de los cromosomas 3, 5, 7, 9 y 11.<sup>5</sup> A nivel genético se puede encontrar una sobreexpresión de c-myc,<sup>6</sup> y activación de otros oncogenes como N- y K-Ras,<sup>7</sup> que se describen en fases avanzadas de la enfermedad. Asimismo, las mutaciones de los genes supresores de tumores p53 y Rb,<sup>8</sup> se encuentran asociados con leucemia de células plasmáticas y MM extramedular agresivo.

### Manifestaciones clínicas

Se requieren  $5 \times 10^9$  células tumorales para que se detecte un pico en la electroforesis de proteínas, y  $2-5 \times 10^{11}$  para el inicio de manifestaciones clínicas. Más aún, la fase sintomática del MM generalmente es precedida por un período asintomático, que dura de pocos meses a muchos años. Durante este tiempo, el MM se puede diagnosticar en el 20% de los pacientes.

Debido a que el MM puede afectar a muchos órganos y sistemas, las manifestaciones clínicas son variables. Los datos más comunes son el dolor óseo, la falla renal, debilidad e infecciones.

El dolor óseo en la espalda o pecho, y menos comúnmente en las extremidades, es el síntoma central del MM, y puede debutar con fracturas repentinas en cadera o columna vertebral.

El incremento en la resorción ósea es un fenómeno temprano, que puede ser detectado histológicamente meses o años antes de que aparezcan lesiones osteolíticas en las imágenes radiológicas; en contraste, la imposibilidad de la formación ósea es un fenómeno tardío, que se observa en estadios avanzados.

La falla renal es un dato importante del MM y es más frecuente en la presentación crónica. La etiología de la falla renal es multifactorial, pero el factor crucial es la excreción urinaria de cadenas ligeras y la hipercalcemia. La proteinuria de Bence-Jones ocasiona disfunción tubular por la obstrucción de los túbulos colectores y distales.

Los pacientes con MM tienen mayor incidencia de infecciones bacterianas y virales comparadas con grupos de personas de su misma edad en la población general. Los factores responsables son disminución de la respuesta de anticuerpos, disminución de los niveles de las inmunoglobulinas normales, anomalías cualitativas y cuantitativas de los linfocitos B y T.

### Diagnóstico

En la tabla 1 se enlistan los criterios diagnósticos del MM:

El conocimiento del estado clínico del paciente (cuadro 1) permite decidir la conducta a seguir, administrando un tratamiento agresivo o prefiriendo una observación más prolongada del paciente.

La clasificación de Durie y Salmon de estadios clínicos ha sido ampliamente utilizada por su simpli-

**TABLA 1**  
**Criterios diagnósticos para el mieloma múltiple\***

Mayores	Menores
1. Plasmocitomas en biopsias de tejido	1. Plasmocitosis de médula ósea (10 a 30% de células plasmáticas)
2. Plasmocitosis en la médula ósea (más de 30% de células plasmáticas) con 90% de especificidad	2. Espiga de inmunoglobulina monoclonal presente de menor magnitud a la del criterio mayor
3. Espiga de inmunoglobulina monoclonal en la electroforesis sérica: IgG mayor de 3.5 g/dl, o IgA mayor de 2 g/dl	3. Lesiones osteolíticas
4. Excreción de cadenas ligeras mayor a 1 g/día en la electroforesis de proteínas en orina de 24 hrs.	4. IgM menor de 50 mg/dl, IgA menor de 100 mg/dl, o IgG menor de 600 mg/dl

\* Basado en: Corona-López S, González-Montoya E, Salinas-Salazar SR. Mieloma múltiple. En: Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, Ramiro M. El Internista. México. McGraw-Hill Interamericana.

**CUADRO 1**  
**Clasificación clínica del mieloma múltiple\***

	I	II	III
Hb	>10 g/dl	>8.5 g/dl y <10 g/dl	<8.5 g/dl
Ca	9 a 11 mg/dl	>11 mg/dl y <12 mg/dl	>12 mg/dl
M	>4g/24 hrs	>4 mg/24 hrs	>7 mg/24 hrs
Radiografía	Plasmocitoma solitario		Lesiones osteolíticas

Hb = hemoglobina, Ca = calcio, M = componente M de inmunoglobulinas.

Se agrega la letra A si la función renal es normal o B si está alterada con creatinina mayor a 2 mg/dl.

\* Basado en: Corona-López S, González-Montoya E, Salinas-Salazar SR. Mieloma múltiple. En: El Internista. Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, Ramiro M. México. McGraw-Hill-Interamericana.

cidad. No obstante presenta algunos inconvenientes como la dificultad en categorizar las lesiones líticas óseas, por lo que se han hecho intentos para mejorarla.

La tabla 2 muestra los factores de pronóstico adverso.

Entre los diagnósticos diferenciales están: leucemia aguda, linfoma, algunos carcinomas (próstata, mama, tiroideo, estómago), macroglobulinemia de Waldenström, y la gammapatía monoclonal de significado incierto.

## Tratamiento

Los estudios de resonancia magnética de columna<sup>9</sup> pueden contribuir a decidir si se inicia o no tratamiento, pero este estudio está fuera del alcance de la mayoría de los pacientes. Lo que es inobjetable es que pacientes sintomáticos con MM avanzado requieren tratamiento inmediato.

Debido a que el MM es una enfermedad diseminada a través de la médula ósea, el tratamiento de elección suele ser la quimioterapia. La radioterapia se utiliza en pacientes con lesiones

óseas dolorosas que no responden a la quimioterapia, o que tienen fracturas patológicas, en presencia de plasmocitomas y para preparación de trasplante de médula ósea.

Actualmente el esquema de manejo de elección es el VAD: vincristina 0.4 mg en infusión continua de 24 hrs, adriamicina (o en su defecto doxorubicina) 9 mg/m<sup>2</sup> y dexametasona 40 mg en bolo. Este esquema se administra por cuatro días y tiene la cualidad de no suprimir la médula ósea, lo que permite un trasplante ulterior. A este mismo esquema se ha agregado talidomida y en total se dan 3 a 6 ciclos. En el cuadro 2 planteamos las elecciones en el manejo.

Anteriormente, las drogas más usadas en el tratamiento eran los glucocorticoides y los agentes alquilantes: melfalán y ciclofosfamida. También se incluían en la mayoría de los esquemas las nitrosoureas (carmustina), alcaloides de la vinca (vincristina) y antraciclina (doxorubicina).<sup>10</sup>

No se sabe con exactitud el modo de acción de los glucocorticoides pero se ha descrito que la dexametasona regula la actividad de la interleucina 6 a la baja induciendo apoptosis celular.<sup>11</sup>

En los pacientes de edad avanzada se maneja

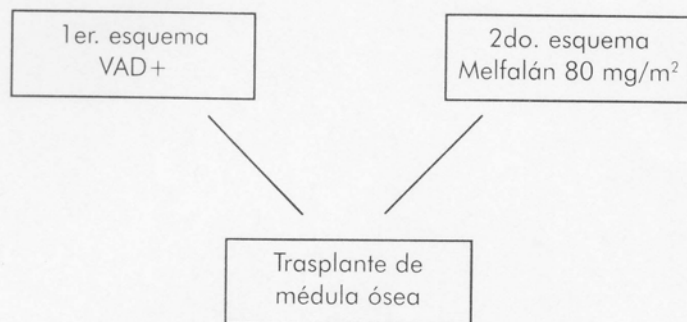
**TABLA 2**  
**Factores de pronóstico adverso**

<i>Relacionados con la masa tumoral</i>	<i>Relacionados con las características biológicas</i>
$\beta_2$ -microglobulina > 4 mg/L*	Índice plasmático
Concentración del componente M	Proteína C-reativa >4 mg/L*
Hemoglobina	IL-6, sIL-6R
Creatinina	Anormalidades citogenéticas*
Calcio sérico	Albúmina
Plaquetas	Inmunofenotipo de las células de mieloma
Lesiones osteolíticas	Alteraciones oncogénicas*
Porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea	

\* Basado en: Corona-López S, González-Montoya E, Salinas-Salazar SR. Mieloma múltiple. En: Halabe J, Lifshitz A, López-Bárcena J, Ramiro M. El Internista. México. McGraw-Hill Interamericana.



**CUADRO 2**  
Elecciones para el manejo\*



\* Al esquema elegido se podrá agregar bifosfonatos

frecuentemente el esquema de glucocorticoides con melfalán. Altas dosis terapéuticas (ADT) de melfalán pueden incrementar la incidencia de remisión completa que se traduce en una mayor tasa de supervivencia.<sup>12</sup> El inconveniente de este medicamento es que puede dañar células progenitoras hematopoyéticas, llevando a mielosupresión de larga duración.

Debido a los bajos índices de respuesta, se han experimentado diversos esquemas, incluso alternados, pero sin mejorar aún la sobrevida. Las respuestas a cualquier manejo son de aproximadamente 50%.

En 1990, un grupo cooperativo francés, el *Inter-groupe Français de Myelome (IFM)* inició un estudio randomizado para comparar la quimioterapia convencional seguida de interferón, con la quimioterapia convencional seguida de ADT de melfalán con 140 mg/m<sup>2</sup>, además de radiación corporal total, seguida de trasplante autólogo de médula ósea e interferón. El análisis con intención a tratar (intention to treat) mostró que en el grupo de ADT, 22% de los pacientes alcanzaron una remisión completa y 16% tuvieron una remisión parcial comparados con el 14% del grupo de quimioterapia convencional.<sup>13</sup>

En un estudio reciente de la Clínica Mayo,<sup>14</sup> 77% de pacientes respondieron a talidomida y pulsos de dexametasona. En una revisión de artículos reciente, se sugiere que la talidomida, ya sea sola o combinada con la dexametasona, es un efectivo agente antitumor para el mieloma múltiple refractario a manejo.<sup>15</sup>

La talidomida, derivado sintético del ácido glutámico, fue sintetizada en 1953 y aunque resultó muy efectiva, causó malformaciones, específicamente focomelia, en un considerable número de

recién nacidos, cerca de 8 mil en 46 países;<sup>16</sup> también provocó neuropatías y fue retirada del mercado en 1961, pero después de 40 años ha resurgido al encontrarse que posee actividades inmunomoduladoras y antiinflamatorias,<sup>17</sup> con aplicación en diversas patologías. También ha despertado interés por sus propiedades antiangiogénicas, probablemente al bloquear al factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).<sup>18,19</sup>

El trasplante de células madre se recomienda para pacientes jóvenes, como parte de la terapia inicial o al momento de la progresión de la enfermedad.<sup>20,21</sup> No obstante, la duración promedio de respuesta no excede tres años y casi todos los pacientes recaen, por lo que se ha planteado practicar dos trasplantes autólogos sucesivos de células madre en pacientes de alto riesgo.<sup>22</sup>

La talidomida tiene un moderado efecto de antiangiogénesis, por lo que queda la pregunta si agentes antiangiogénesis selectivos, tales como inhibidores de factores de crecimiento endoteliales vasculares (VEGF),<sup>23</sup> pudieran ser efectivos en mieloma. Hay varios mecanismos posibles por los que pudiera funcionar la talidomida, disminuyendo la angiogénesis, afectando la función de células T o de citocinas, o regulando a la baja la expresión de moléculas de adhesión. Falta determinar cuál de estos mecanismos es más importante en los pacientes.

Los efectos colaterales más importantes de la talidomida son neuropatía, principalmente insensibilidad y sensación de cosquilleo con el uso crónico. Se han reportado erupciones menores a moderadas hasta en 46% de los pacientes que toman talidomida y 43% en aquellos que la toman en combinación con dexametasona. Estas manifestaciones incluyen dermatitis morbiliforme, seborreica, maculopapular y otras no específicas. También se ha reportado en muy baja frecuencia las reacciones dérmicas severas (eritrodermia exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica) que requieren hospitalización.<sup>24</sup>

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y pueden contribuir al control a largo plazo de la hipercalcemia, reducen la incidencia de eventos esqueléticos, alivian el dolor óseo y mejoran la calidad de vida, y aunque no mejoran la sobrevida se sugiere su administración temprana.<sup>25</sup>

Existen nuevas alternativas biológicas terapéuticas incluyendo análogos de la talidomida, el más interesante de los cuales es el llamado IMiD-501,<sup>26</sup>

y el inhibidor proteasómico (PS-341),<sup>27</sup> que induce apoptosis de las células de mieloma.

Los mecanismos apoptóticos son un objetivo para futuros tratamientos, por ejemplo, el gen Mcl-1 es un candidato para inducción rápida de apoptosis por el flavoperidol, así como también se ha demostrado que los oligonucleótidos antisentido llevan a una rápida inducción de la actividad de las caspasas y apoptosis. Siguiendo la misma línea, también se han hecho ensayos clínicos con el gen Bcl-2 y la administración de doxorubicina y dexametasona o talidomida con resultados similares.<sup>28</sup>

El papel que desempeña la desregulación de la ciclina D en la patogénesis del MM sugiere que pudiera haber otra ventana terapéutica en este camino.<sup>29</sup>

En la mayoría de los casos el tumor tiene una evolución fatal en los tres años siguientes al diagnóstico. Incluso con ADT, el promedio de supervivencia libre de evento es solamente de 16% a 7 años.<sup>30</sup>

## Referencias

- Kyle RA. Multiple Myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clinic Proceedings* 1975; 50(1):29-40.
- Herrington LJ, Weiss NS, Olsham AF. The epidemiology of myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (editors). *Myeloma. Biology and Management*. Oxford Medical Publications, Oxford 1995:127-168.
- Pileri A, Tarocco RP. In vivo kinetic studies in human myeloma. *Haematologica* 1974; 59(1):10-24.
- Caligaris-Cappio F, Bergui L, Gregoret MG, Gaidano G, Gaboli M, Schena M, Zallone AZ et al. Role of bone marrow stromal cells in the growth of human multiple myeloma. *Blood* 1991; 77(12):2688-2693.
- Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukaemia or amyloidosis. *Blood* 1985; 66(2):380-390.
- Feinman R, Sawyer T, Handin T, Hardin J, Tricot G. Cytogenetics and molecular genetics in multiple myeloma. *Haematol/Oncol Clin North Am*, 1997; 11(1): 1-25.
- Neri A, Murphy JP, Cro L, Ferrero D, Torella C, Baldini L, Dalla-Favera R. Ras oncogene mutation in multiple myeloma. *J Exp Med* 1989; 170(5):1715-1725.
- Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo AT. p53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993; 81(1):128-135.
- Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, Weber DM, Delasalle KB, Libshitz HI, Alexanian R. Prognostic significance of magnetic-resonance-imaging in asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13(1):251-256.
- Bergsagel DE. Chemotherapy of myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (editors). *Myeloma. Biology and Management*, Oxford Medical Publications, Oxford 1995:273-306.
- Ishikawa H, Tanaka H, Iwato K, Tanabe O, Asaoku H, Nobuyoshi M, Yamamoto I et al. Effect of glucocorticoids on the biologic activities of myeloma cells. Inhibition of interleukin-1 beta osteoclast activating factor-induced bone resorption. *Blood* 1990; 75(3):715-720.
- Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, Powles R, Nicolson M, Hickish T, Selby P et al. High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994; 12(4):759-763.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335(2):91-97.
- Rajkumar SV. Angiogenesis and Anti-angiogenic therapy with Thalidomide for myeloma. *Proc VIIIth International Myeloma Workshop, Banff, Canada* 2001; S68:112 [abstract].
- Djulgovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F et al. Biophosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2002(3):CD003188.
- Marriot JB, Muller G, Dalgleish AG. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Immunol Today* 1999; 20:538-540.
- de Godoy Borges L, Fröhlich PE. Talidomida – novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(1):49-55.
- Rowland TL, Mchugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40:11-20.
- Shannon EJ, Morales MJ, Sandoval F. Immunomodulatory assays to study structure-activity relationships of thalidomide. *Immunopharmacology* 1997; 35:203-212.
- Fernand JP, Ravaut P, Chevret S et al. High-dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Moncondult M et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP et al. Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood*, 1992; 79:2827-2833.
- Mendel DB, Laird AD, Smolich BD, Blake RA, Liang C, Hannah AL, Shaheen RM et al. Development of SU5416, a selective small molecule inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase activity, as an anti-angiogenesis agent. *Anti-cancer Drug Des*, 2000; 15(1):29-41.
- Hall VC, El-Azhary RA, Bouwhuis S, Rajkumar SV. Dermatologic side effects of thalidomide in patients with multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48(4):548-552.



25. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:529-530.
26. Davies FE, Raje N, Hideshima T, Lentzsch S, Young G, Tai YT, Lin B et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1):210-216.
27. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, Palombella VJ, Elliot PJ, Adams J, Anderson KG. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptoses, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2001; 61(7):3071-3076.
28. Barillé-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel L, Epstein J, Fenton RG, Jacobson J et al. Advances in Biology and therapy of multiple myeloma. *Haematol* 2003; 248-278.
29. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:222-231.
30. Sirohi b, Powles R. International myeloma grand round. *Lancet Oncol* 2001; 2(9):571-579.