



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

Eficacia y seguridad del Bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple

Autor: MARÍA CRISTINA MARTÍNEZ LASO

Tutor: FEDERICO TUTAU GÓMEZ

Convocatoria: FEBRERO

## 1. RESUMEN

El mieloma múltiple es un cáncer hematológico caracterizado por la proliferación clonal de las células plasmáticas que desencadena en una mayor producción de un mismo tipo de inmunoglobulina y causa las siguientes alteraciones clínicas: anemia, fallo renal, hipercalcemia y lesiones óseas.

Según las guías clínicas el tratamiento en primera línea incluye el Bortezomib en combinación: dobles o tripletes, la elección de los otros fármacos depende de la situación del paciente (posibilidad de trasplante, comorbilidades).

La respuesta al tratamiento se clasifica en: respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

Para comprobar la eficacia del tratamiento se evalúa la variación del componente monoclonal. Respecto a la seguridad del fármaco, los efectos adversos más destacables son trastornos del sistema nervioso, linfático, vasculares, gastrointestinales.

## 2. INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad hematológica maligna y crónica caracterizada por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea, encontrándose en un porcentaje mayor al 10 % (siendo el valor normal menos de un 5%)

Las células plasmáticas son células productoras de anticuerpos y participan así en el sistema inmunológico. Cuando se desarrolla el mieloma múltiple se producen copias incontroladas del mismo tipo de célula plasmática secretando todas ellas el mismo tipo de anticuerpo (paraproteína o componente monoclonal (CM)), por lo cual esta inmunoglobulina se encontrará en concentraciones mayores que el resto de anticuerpos.

El componente monoclonal se puede detectar en el suero y/o en la orina, la oscilación de este parámetro durante el tratamiento sirve para interpretar la eficacia del tratamiento.

El mieloma se puede clasificar según el tipo de inmunoglobulina que se produce en exceso: IgG ( $\kappa$  o  $\lambda$ ), IgA ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) o Bence-Jones (carece de cadenas pesadas y solo se observan cadenas ligeras en orina)

Con una prevalencia del 60% de IgG, 25-30% de casos de IgA y el 2% IgD. Los mielomas IgM e IgE son excepcionales<sup>1</sup>.

Suele afectar predominantemente a personas de edad avanzada, siendo la media de edad 65 años. Sólo el 15% y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 años y 40 años, respectivamente.

En España, su incidencia anual en adultos es de 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres de la sangre.

No hay diferencias entre sexos, y es más frecuente en personas de raza negra, en la que además suele ser más agresiva<sup>2</sup>.

La determinación de la etapa en la que se halla un mieloma múltiple se realiza por el sistema de clasificación internacional, llamado International Staging System for Multiple Myeloma.

Se basa en los niveles de albúmina y de beta-2 microglobulina en la sangre (su elevación en suero es indicativa de una gran carga tumoral o de insuficiencia renal). Otros factores que pueden ser importantes son la función renal, el recuento de plaquetas y la edad del paciente

TABLA 1: Sistema de clasificación internacional para el estadiaje del mieloma<sup>3</sup>

Estadio	Parámetros	Mediana de supervivencia (meses)
1	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ y albúmina $> 3,5 \text{ g/dl}$	62
2	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ y albúmina $< 3,5 \text{ g/dl}$ , o $\beta 2M 3,5-5,5$	44
3	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$	29

## SÍNTOMAS

La sintomatología está relacionada con la producción de inmunoglobulinas en exceso, provocando como consecuencia las siguientes manifestaciones clínicas:

- La acumulación de células plasmáticas en la médula ósea puede provocar la formación de tumores (plasmocitomas) que ocasionan molestias (dolor fundamentalmente).

El mayor porcentaje de ocupación de las células plasmáticas provoca la disminución de las células progenitoras de la sangre hecho que dificulta la producción normal de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas causando anemia o trombopenia.

Hasta el 50% de los pacientes presenta anemia moderada (aproximadamente 10 g/dl) y un 25% de los casos, anemia grave ( $< 8 \text{ g/dl}$ )<sup>4</sup>

- Destrucción de hueso por activación de la actividad osteoclástica e inhibición de la osteoblástica. Provocando así una liberación de calcio de los huesos, que se vuelven más frágiles y ocasiona dolor. En sangre se observa una hipercalcemia.

La hipercalcemia está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico y un 30% adicional la desarrolla durante la evolución de la enfermedad. Las fracturas patológicas más frecuentes aparecen en la columna vertebral.

- Afectación de la función renal debida, entre otros mecanismos, a que el riñón debe filtrar un exceso de paraproteína o por el aumento del calcio liberado desde los huesos.

- Aumento del número de infecciones pues el sistema inmunológico funciona de forma deficiente. Las infecciones son la primera causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos. Suelen ser bacterianas y localizadas en el pulmón y las vías urinarias, pero también las hay virales, sobre todo, herpes zóster<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de una cantidad anormalmente elevada de una determinada inmunoglobulina en la sangre o en la orina y un exceso de células plasmáticas en médula ósea.

Pruebas para realizar el diagnóstico<sup>5</sup>:

- Electroforesis sérica: proteinograma.

Medición y seguimiento de la proteína M sérica, el resultado incluye el valor de las inmunoglobulinas normales. Por este motivo, el punto de comparación y las mediciones de seguimiento de la proteína M se deben realizar con el mismo método.

-Medición de las cadenas ligeras libres  $\kappa$  y  $\lambda$  en el suero.

Si una proteína M no es evidente es útil realizar esta prueba para el seguimiento de la respuesta<sup>6</sup>.

-Evaluación de la función renal con creatinina sérica, filtrado glomerular y niveles de calcio.

Es necesario evaluar estos valores para comprobar la sintomatología de la patología (fallo renal e hipercalcemia) importante para distinguir el mieloma asintomático del asintomático.

Conocer este dato también es importante también para decidir la línea de tratamiento a seguir.

- Muestra de orina de 24 horas.

Medición y seguimiento de la cantidad de cadenas ligeras (ya que las pesadas no son filtradas y por lo tanto no aparecen en orina) de proteína M excretadas en la orina durante 24 horas.

- Electroforesis de inmunofijación.

Identificación de las cadenas pesadas y ligeras de la proteína M. Es necesario realizar esta prueba para confirmar el resultado del proteinograma.

-Medición de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y recuentos diferenciales.

- Aspirado de médula ósea (AMO).

Determinación del porcentaje de células plasmáticas en la médula. Siendo un diagnóstico de mieloma múltiple un porcentaje superior al 10%.

Esta prueba es necesaria realizarla al descubrimiento como criterio diagnóstico, y al finalizar el tratamiento para confirmar el resultado cuando el resto de pruebas muestran respuesta completa.

- Pruebas citogenéticas e hibridación fluorescente in situ para determinar si hay marcadores genéticos de enfermedad de alto riesgo, que servirán para predecir la evolución de la

enfermedad al comprobar la malignidad de las células plasmáticas, pero en ningún caso condicionan la elección del tratamiento.

-Si se justifica desde el punto de vista clínico, se realizan aspirados con aguja de una lesión ósea lítica solitaria, tumor(es) extramedular(es) o para determinar si son plasmocitomas.

- Bioquímica general.

Medición de las concentraciones séricas de calcio, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica LDH (refleja el recambio celular, valor que se incrementa en las formas más agresivas) y, cuando está indicado por los síntomas clínicos, de las crioglobulinas y la viscosidad sérica.

## ALGORITMOS TERAPÉUTICOS

Al abordar el tratamiento debemos aclarar que es una patología tratable y aunque siendo incurable, su pronóstico ha mejorado. Viéndose modificado considerablemente la mediana de supervivencia, hace décadas sin tratamiento era cerca de 7 meses pero al introducir el tratamiento el pronóstico mejoró significativamente de 24 a 30 meses<sup>7</sup>.

Actualmente la quimioterapia convencional (melfalán y prednisona) ha sido desplazada por nuevos medicamentos más eficaces (bortezomib, talidomida, lenalidomida) que se combinan con otros más antiguos (melfalán, prednisona, dexametasona, ciclofosfamida) y se ha instaurado el trasplante autólogo y alogénico de células madre. El estudio de International Staging System (ISS) realizado en 2006 muestra el aumento de la mediana de supervivencia que sobrepasa los 45 a 60 meses debido a estos nuevos avances.

El mieloma múltiple es potencialmente curable cuando se presenta como plasmocitoma solitario del hueso o plasmocitoma extramedular.

Lo esencial es determinar si el paciente requiere tratamiento y que tipo de tratamiento precisa. Los casos de mieloma múltiple asintomático no necesitan ningún tratamiento inicialmente. En general, necesitan tratamiento las personas que presenten anemia, insuficiencia renal, elevación de los niveles de calcio en la sangre, o lesiones óseas.

En la elección del tratamiento intervienen tanto la situación inicial de la enfermedad (síntomas, daños en los diferentes órganos, riesgos de fractura, etc.) como el estado de la persona enferma: edad, grado de conservación de las distintas funciones corporales (funcionalidad), enfermedades asociadas (comorbilidad), repercusión de la enfermedad en el momento de la toma de decisiones, etc.

En pacientes menores de 70 años el trasplante a partir de células madre propias (trasplante autólogo, TAPH) tiene un papel clave en el tratamiento de esta enfermedad, como una forma

de mejorar tanto el grado de respuesta conseguido con la quimioterapia como su duración. El trasplante mejora la respuesta de la quimioterapia inicial, generalmente duplicando el porcentaje de respuesta completa, que subiría hasta el 30-40%, y medianas de supervivencia de aproximadamente 5 años<sup>8</sup>. El trasplante de médula ósea (trasplante de progenitores hematopoyéticos) a partir de una persona sana (allogénico) es una opción de reserva para las personas con peor pronóstico y mejor estado general o que muestran resistencia al tratamiento convencional.

Con frecuencia son necesarios diversos tratamientos de soporte para el control de los síntomas como bifosfonatos y agentes eritopoyéticos<sup>8,9</sup>.

### Combinaciones.

Para la instauración del tratamiento se deben diferenciar dos grupos: los que podrían recibir quimioterapia en dosis altas con rescate con células progenitoras (trasplante), y los que por edad o enfermedades asociadas no son candidatos a esta estrategia.

El tratamiento, en primera línea, que se pauta es el siguiente:

- A) Pacientes candidatos a trasplante: Paciente de menos de 70 años y sin comorbilidad que contraindique el trasplante.

Se busca un tratamiento que consiga una buena tasa de remisión, sin toxicidad para las células progenitoras.

Se evitan los agentes alquilantes a fin de evitar la toxicidad de células madre, con los riesgos subsiguientes de citopenias, neoplasias malignas secundarias o recolección precaria de células madre.

Esquemas triples:

- VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona): Primera opción.
- VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona): en caso de neuropatía y/o cardiopatía.

En caso de que padezca insuficiencia renal se administra VD (bortezomib, dexametasona).

Si tras dos ciclos no ha habido respuesta se debería cambiar a otra línea de tratamiento.

Los pacientes que no alcanzan respuesta a los 6 ciclos y no han desarrollado toxicidad pueden completar hasta 8 ciclos de tratamiento antes del TAPH para mejorar calidad de la respuesta.

Una vez recuperado hematológicamente (tras 4 y 6 semanas terminada la quimioterapia previa) se procederá a la movilización.

B) Paciente no candidato a trasplante.

- Mayores de 75 años VMP (bortezomib, melfalán, prednisona) con dosis bisemanales de bortezomib tipo VISTA (o preferentemente semanales por su mejor tolerancia a partir del 1º o 2º ciclo)  
Si ClCr < 30 ml/min VD (bortezomib y dexametasona) elección por su menor riesgo de mielosupresión por melfalán.
- Edad < 75 años y ClCr >30ml/min: lenalidomida a dosis inicial de 25 mg diarios x 21 días en ciclos de 28 días más dexametasona 40 mg diarios los días 1,8,15,22 de cada ciclo hasta pérdida de respuesta o intolerancia<sup>10</sup>.

El establecimiento de estos estándares terapéuticos se ha logrado gracias a los ensayos realizados que han ido evaluando la eficacia de los nuevos fármacos (como el bortezomib) frente a combinaciones anteriores:

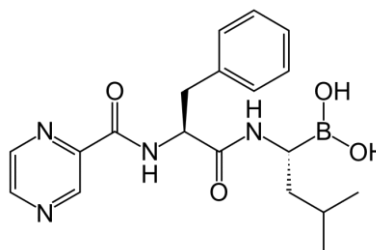
- Ensayo MMY-3002-VISTA que compara VMP y MP (melfalan-prednisona) en la mejora en el tiempo hasta la progresión en pacientes con mieloma no tratados previamente. En este estudio se obtuvo un 71% de respuesta en VMP frente a un 35 % de respuesta en MP<sup>11</sup>.
- Ensayo MMY-3010 se comparó el tratamiento de inducción con VTD frente a TD (talidomida-dexametasona). Obteniendo un 84% de respuesta con VTD frente a un 61,4 % con TD.
- Ensayo que compara VD frente VTD a dosis reducida para el tratamiento del mieloma múltiple antes del trasplante. Obteniéndose mayor número de respuestas en el grupo de VTD<sup>12</sup>.

Por tanto, se considera que los regímenes de tres fármacos son el tratamiento estándar, por ello se ha ido instaurando en la práctica clínica la triple terapia, dejando la doble terapia como bortezomib + dexametasona para casos: no respondedores, personas con insuficiencia renal, o para intolerancia a la talidomida.

## BORTEZOMIB

Marca comercial: Velcade®<sup>11</sup>

Fecha de aprobación por la EMA: Abril de 2004.



### Mecanismo de acción:

El bortezomib es un inhibidor de la actividad quimiotripsina del proteasoma 26S<sup>13</sup>.

El proteasoma es un complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células.

Al bloquear el proteasoma impide la proteólisis dirigida y la continuación de múltiples cascadas de señalización intracelulares, originando en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

El bortezomib afecta de otra manera a las células neoplásicas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor NF-KB. Factor de transcripción cuya activación es necesaria para la tumorigénesis, angiogénesis, interacciones intercelulares y metástasis que tiene un papel importante en el crecimiento y desarrollo del mieloma múltiple.

NF-KB se mantiene en un estado inactivo al estar unido al I-KB. En respuesta a ciertos estímulos la ubiquitina se une a I-KB, separándose así de NF-KB, se degrada entonces I-KB. Entonces se queda NF-KB activado, pudiendo traslocarse al núcleo para estimular la producción de ciertas proteínas (citoquinas, factores antiapoptóticos, moléculas de adhesión celular, que contribuyen a la supervivencia y crecimiento de las células del mieloma)

Bortezomib al bloquear la acción degradatoria del proteosoma inhibe así la activación de NF-KB impidiendo así la cascada que desencadena.

Las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos que las células normales.

Bortezomib nunca se administra en monoterapia, sino en combinación según explicado anteriormente. Podría cuestionarse entonces a que fármaco se deben los resultados observados.

Sin embargo, la acción sobre las células plasmáticas solo se debe al bortezomib. El resto de fármacos colaboran ayudando a mejorar el microambiente (talidomida), a reducir la inflamación causada por la propia patología (dexametasona) o con acción citotóxica (melfalán)<sup>14,15</sup>.

### Posología:

La dosis de bortezomib que se administra es en función de la superficie corporal ( $m^2$ ), que

se calcula de la siguiente manera: 
$$\sqrt{\frac{\text{peso}(kg) \times \text{altura}(cm)}{3600}}$$

Se administra  $1,3\text{mg}/\text{m}^2$  bisemanalmente (dos veces en semana) y durante dos semanas en los días 1,4,8,11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este es el esquema que sigue la administración VTD. En cambio, VMP el primer ciclo se administra bisemanal y el resto semanal (1,8,15,22).

La administración tipo VISTA es una combinación de 4 ciclos iniciales bisemanales y los 5 últimos ciclos semanales<sup>11</sup>.

La toxicidad modulará el ajuste de dosificación a  $1\text{mg}/\text{m}^2$  o  $0,8\text{mg}/\text{m}^2$

No es necesario realizar ajuste de dosis en situación de insuficiencia renal.

#### Vía de administración:

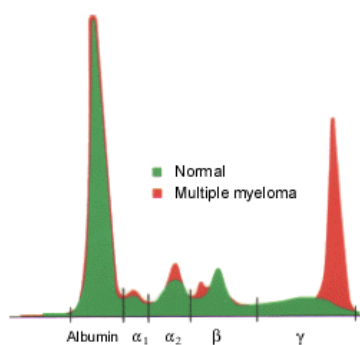
Comenzó siendo administrado por inyección intravenosa pero actualmente se administra por vía subcutánea<sup>16</sup>, puesto que tras realizar ensayos clínicos quedó demostrado que presentaba una eficacia no inferior a la vía intravenosa y un mejor perfil de seguridad, reduciendo la incidencia y severidad de la neuropatía periférica<sup>17</sup>. Esta administración subcutánea presenta otra ventaja al ser una técnica menos invasiva.

### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

Las pruebas realizadas al diagnóstico se deben comparar posteriormente con los valores subsiguientes obtenidos tras los primeros ciclos para decidir si la enfermedad permanece estable o evoluciona, si responde al tratamiento o empeora a pesar del tratamiento.

La principal medida para medir la eficacia es comprobar la evolución del CM. Para ello tenemos las siguientes pruebas:

- A) Proteinograma, antes mencionado, que describimos más ampliamente en este apartado, ya que es la prueba que se usa con mayor frecuencia.



Las proteínas se separan normalmente en 5 fracciones: albúmina,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .

Los anticuerpos del isotipo IgG migran electroforéticamente con la fracción  $\gamma$  y los IgA lo hacen con las  $\alpha$  y  $\beta$  globulina (apareciendo en la banda  $\beta$ )

Figura 1: superposición de proteinograma normal y patológico<sup>18</sup>.

Las inmunoglobulinas normales son policlonales y en el suero la relación kappa / lambda es de 2:1. En esta patología se produce de manera excesiva un único tipo de inmunoglobulina

(monoclonal) esto provoca por lo tanto una alteración en la relación kappa / lambda quedando esto reflejado en el proteinograma como un pico en una de las franjas<sup>19</sup>.

Una vez detectado el pico monoclonal en el proteinograma se debe realizar su caracterización, es decir, la tipificación de las cadenas pesadas y ligeras que lo componen. Esto se realiza utilizando antisueros específicos para cada clase de cadena pesada ( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) y tipo de cadena ligera ( $\lambda$ ,  $\kappa$ ), con los que se hace reaccionar el suero o la orina problema.

La cuantificación del CM se puede realizar directamente en los proteinogramas, por densitometría o lectura UV, delimitando el pico monoclonal en los programas informáticos que soportan los equipos del laboratorio.

- B) Inmunoprecipitación, como la nefelometría.
- C) Turbidimetría, con el inconveniente entre otros de que, además del CM, se cuantifican a la vez otras Ig policlonales de la misma clase o del mismo tipo.
- D) Freelite™ método relativamente reciente para la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero. Hay kits de Freelite™ disponibles para los distintos autoanalizadores comúnmente utilizados en los laboratorios clínicos. Este análisis presenta una alta especificidad, es automatizable y muy sensible<sup>20</sup>.

### Criterios de respuesta

Hasta hace pocos años los criterios de respuesta más usados eran los del European Blood and Marrow Transplant (EBMTR), generalmente conocidos como criterios de Bladé, publicados en 1998<sup>21</sup>. Pero actualmente se aplican los criterios desarrollados por el International Working Group (IMWG) de 2006: International Response Criteria for Multiple Myeloma actualizados<sup>22</sup> recogidos en la tabla 2, donde se muestra la definición completa de estos nuevos criterios.

Tabla 2: Criterios de respuesta al tratamiento en el mieloma múltiple sintomático

Categoría	Criterios de respuesta
RCe	RC + FLC normal y ausencia de células clonales en médula ósea (inmunohistoquímica/inmunofluorescencia)
RC	Inmunofijación negativa en suero y orina, y desaparición de plasmocitomas en tejido blando y $\leq$ 5% células plasmáticas en médula ósea
MBRP	Componente monoclonal detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en la electroforesis, o reducción $\geq$ 90% en el componente sérico con componente monoclonal urinario < 100 mg/24 h
RP	$\geq$ 50% de reducción de componente monoclonal en suero y reducción de la proteína monoclonal en orina $\geq$ 90% o < 200 mg/24 h. Si no se puede medir en suero o en orina, debe haber una reducción $\geq$ 50% en los valores de FLC. Si no se puede usar tampoco las FLC, se requiere una reducción $\geq$ 50% en el porcentaje de células plasmáticas, teniendo en cuenta que su número mínimo inicial debería haber sido > 30%. Además, si hubiera algún plasmocitoma al inicio, se requiere una reducción de su tamaño superior al 50%
EE*	Pacientes que no cumplen criterios de RC, MBRC, RP o enfermedad progresiva
Progresión <sup>b</sup>	Requiere cualquiera de lo siguiente: <ol style="list-style-type: none"> <li>Aumento en más de un 25% respecto al valor basal en: <ul style="list-style-type: none"> <li>Componente monoclonal sérico (el incremento absoluto debe ser <math>\geq</math> 0,5 g/dl)<sup>c</sup> y/o</li> <li>Componente monoclonal urinario (el incremento absoluto debe ser <math>\geq</math> 200 mg/24 h) y/o</li> <li>Sólo en pacientes sin proteína monoclonal sérica y/o urinaria mensurable: diferencia entre FLC involucradas y no involucradas. El incremento absoluto debe ser &gt; 10 mg/dl</li> </ul> </li> <li>Plasmocitosis medular: el aumento debe ser &gt; 10%<sup>d</sup></li> <li>Desarrollo indudable de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas, o aumento indudable del tamaño de las lesiones óseas o plasmocitomas preexistentes</li> <li>Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido &gt; 11,5 mg/dl o 2,65 mmol/l), que puede ser atribuido al trastorno proliferativo plasmocitario por sí solo</li> </ol>
Recaída clínica*	Requiere uno o más de lo siguiente: <ol style="list-style-type: none"> <li>Indicadores directos de aumento de enfermedad y/o disfunción orgánica (hallazgos CRAB). Esto no se utiliza en el cálculo del tiempo hasta la progresión o SLP, pero se incluye aquí como algo que puede comunicarse opcionalmente o para su uso en la práctica clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas</li> <li>Aumento indudable del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas ya existentes. Un aumento definitivo es un aumento del <math>\geq</math> 50% (y al menos 1 cm) midiendo seriadamente la suma de los productos de los diámetros de la lesión mensurable</li> <li>Hipercalcemia (&gt; 11,5 mg/dl, o 2,65 mmol/l)</li> <li>Disminución de la hemoglobina en &gt; 2 g/dl (1,25 mmol/l) (tabla 2)</li> <li>Aumento de la concentración de creatinina <math>\geq</math> 2 mg/dl (177 mmol/l o más)</li> </ul> </li> </ol>
Recaída desde RC <sup>e</sup>	Uno cualquiera o más de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>Reaparición en la orina o en el suero del componente monoclonal medido por inmunofijación o electroforesis</li> <li>Desarrollo de plasmocitosis medular <math>\geq</math> 5%<sup>f</sup></li> <li>Aparición de otros signos de progresión: plasmocitomas nuevos, lesiones osteolíticas o hipercalcemia</li> </ol>

\*No se recomienda usar EE como indicador de respuesta. Es más demostrativo proporcionar el tiempo hasta la progresión.

<sup>b</sup>Se debe usar para calcular el tiempo a la progresión y SLP en todos los pacientes, incluso los que alcanzan RC (que incluye enfermedad primariamente progresiva y progresión con o sin tratamiento).

<sup>c</sup>Para la progresión, aumentos  $\geq$  1 g/dl en el componente monoclonal sérico son suficientes para definir la recaída si el componente al inicio es  $\geq$  5 g/dl.

<sup>d</sup>Para pronósticos de cálculo de tiempo a la progresión y SLP, los pacientes en RC deberían ser evaluados usando los criterios enumerados arriba para enfermedad progresiva.

<sup>e</sup>Antes de clasificar el caso como recaída o progresión y/o empezar con nuevo tratamiento, todas las categorías de recaída requieren 2 determinaciones consecutivas.

<sup>f</sup>Para usar sólo si el objetivo es la SLE.

<sup>g</sup>La recaída desde RC tiene un corte del 5% frente al 10% en otras categorías de recaída.

Adaptada de Durie et al<sup>19</sup>.

EE: enfermedad estable; CRAB: *calcium increase, renal impairment, anemia y bone lesion*; MBRP: muy buena remisión parcial; RC: remisión completa; RCe: remisión completa estricta; RP: remisión parcial; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión.

## EFFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD DEL BORTEZOMIB

La toxicidad producida por el tratamiento quimioterápico recibido fue evaluado según los criterios de toxicidad de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (versión 3) y los recogidos en ficha técnica<sup>23</sup>.

Es importante conocer bien los efectos secundarios para detectarlos e instaurar de forma precoz las reducciones de dosis o el tratamiento necesario.

Según ficha técnica las reacciones adversas descritas más frecuentes son:

-Neuropatía: Se trata de una neuropatía sensitiva, simétrica, de predominio distal, principalmente en las extremidades inferiores, que suele presentarse en los primeros meses de tratamiento. Con sintomatología de: parestesia (sensación de hormigueo) o disestesia cuando la parestesia se une a una sensación dolorosa, debilidad muscular.

Se desconoce el mecanismo de esta neuropatía, pero parece que la presencia de neuropatía previa, puede ser un factor predisponente.

Como se ha comentado anteriormente el cambio de la forma de administración resultó en una mejora de los resultados de la incidencia de este efecto.

Hay que tener en cuenta que en los tratamientos en los que se combina bortezomib con talidomida el efecto causado puede verse incrementado o influenciado por la presencia de este otro fármaco<sup>14</sup>.

El ajuste de dosis de bortezomib es la base del tratamiento de este efecto adverso pues permite mejorar la clínica en el 79% de los pacientes y corregirla completamente en el 60% de los casos<sup>24</sup>.

-Trastornos de la sangre: trombocitopenia, anemia, neutropenia.

Es importante tener en cuenta que el melfalán también contribuye a este efecto<sup>15</sup>.

La anemia es uno de los principales síntomas de la propia patología además de un efecto adverso descrito, es difícil establecer a cuál de ambas razones se debe.

- Cefalea, astenia, disnea.

-Trastornos vasculares: hipotensión.

Efecto muy frecuente que suele presentarse el primer día que se comienza con el tratamiento y en días sucesivos o ciclos posteriores.

Se manifiesta como sensación de mareo e incluso pérdida de conocimiento de corta duración. Tiene más relevancia en pacientes con tensión arterial baja, pero también hay que tener en cuenta este efecto en aquellos pacientes que están recibiendo tratamiento antihipertensivo, los cuales pueden sufrir un episodio de hipotensión que obligue a suspender o a reducir la dosis del tratamiento antihipertensivo. Una adecuada hidratación y el ajuste del tratamiento antihipertensivo son las medidas adecuadas para el control de este problema.

-Infecciones:

- Reactivación del herpes zóster, para evitar que ocurra esta reacción adversa se administra aciclovir como profilaxis durante el tratamiento<sup>25</sup>.
- Neumonía, este efecto viene descrito en ficha técnica, pero es difícil poder atribuirlo con total certeza que se debe al tratamiento. Ya que la propia patología puede tener este efecto al tener alterada la producción normal de anticuerpos.

-Toxicidad gastrointestinal:

Náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea y estreñimiento.

Normalmente estas manifestaciones son tolerables con una adecuada ingesta de líquidos y una dieta saludable. Puede haber episodios más intensos que requieran un cuidado más estrecho.

La diarrea y estreñimiento aparecen en episodios alternados.

- Debido a la administración subcutánea se han descrito casos de erupción cutánea.

### **3.OBJETIVOS**

1. El propósito principal de este estudio es evaluar la eficacia del bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple en primera línea en la práctica clínica, observando la capacidad del fármaco para disminuir el componente monoclonal.
2. Comprobar la seguridad del fármaco según la frecuencia de aparición de los efectos adversos descritos.

### **4.METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo estos objetivos realizamos un estudio retrospectivo y observacional de los diferentes esquemas terapéuticos que incluyen Bortezomib en el Hospital Universitario del Henares de Madrid.

Para ello se seleccionaron los pacientes diagnosticados de MM desde 2008 hasta septiembre de 2016 incluyéndose en el estudio los pacientes tratados en primera línea con bortezomib , y quedando excluidos aquellos con:

- un diagnóstico de amiloidosis, mieloma múltiple no secretor, leucemia de células plasmáticas
- tratamiento con Bortezomib en segunda línea.
- pacientes con número de ciclos menor a 2.

Se incluyen finalmente 29 pacientes con una media de edad de 74 años (rango 53-93) con la siguiente relación :

IgG  $\kappa$  55,17% (16) , IgG  $\lambda$  17,24 % (5), IgA  $\kappa$  10,34% (3) , IgA  $\lambda$  6,89% (2)

Bence-jones 10,34% (3)

Diferenciamos dos grupos: pacientes candidatos a trasplante (15) y no candidatos (14) .

#### Material empleado

Los datos recogidos se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas (consultando el programa informático Selene®), la consulta del programa informático de prescripción de citostáticos (Pacientes ambulantes, Farmatools®)

Se analizaron los siguientes parámetros: edad, posibilidad de realizar trasplante, esquema de tratamiento (en el caso del tratamiento de los pacientes candidatos a trasplante solo nos centramos en el de inducción, no evaluamos la eficacia en el tratamiento de mantenimiento) , tipo de MM, aparición de efectos secundarios debido al tratamiento, reevaluaciones entre ciclos, necesidad de disminución de dosis, cambios a otras líneas de tratamiento

#### Evaluación de la respuesta del tratamiento:

La respuesta al tratamiento se valoró en cada paciente en un número de ciclo distinto, pero en la mayoría de casos se realizó en torno al 4º-6º ciclo de tratamiento.

Para la evaluación de la respuesta se observa la variación durante el transcurso del tratamiento del valor del componente monoclonal

Aplicamos los criterios desarrollados por el International Working Group (IMWG) de 2006, especificados anteriormente para clasificar el tipo de respuesta. En este caso sólo nos centramos en RC, RP, MBRP y no respuesta

- a) Respuesta completa  
Desaparición del CM  
No evidencia de la enfermedad por normalización de los parámetros biológicos
- b) Respuesta parcial
- c) No respuesta o progresión. No se consigue una disminución del CM y por ello es necesario cambiar a otra línea de tratamiento, o es necesaria su suspensión por aparición de problemas de seguridad

Además, en este trabajo se consideró la respuesta global (RG) a la suma de la RC, MBRP y RP.

En este estudio no se evaluó el transcurso que prosiga la patología después de la primera reevaluación o tras el trasplante, porque son muchos los factores que afectan , y no es objeto de este estudio.

Respecto a la seguridad se hizo un registro de las reacciones adversas que quedaron reflejadas en la historia clínica de los pacientes.

## **5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se incluyen 29 pacientes diagnosticados con MM, no tratados previamente. Con una media de edad de 74 años.

Para evaluar la eficacia nos centramos por separado en el tratamiento administrado a cada grupo:

Esquema de tratamiento administrado en nuestro estudio:

- a) Candidatos a trasplante : 15
  - 1) Velcade + dexametasona: 10
  - 2) Velcade+ talidomida + dexametasona : 5
- b) No candidatos a trasplante : 14
  - 1) Velcade + dexametasona: 4
  - 2) Velcade + melfalán +prednisona: 9
  - 3) Velcade+ doxorubicina +dexametasona : 1

A parte de este tratamiento 8 de los pacientes con plasmacitoma recibieron radioterapia para el tratamiento de este.

Tasa de respuestas (clasificación según criterios de IMWG)

- a) Grupo global

Para dar un dato general valoramos en conjunto las respuestas de ambos grupos (candidatos y no candidatos). Resultando una tasa de respuesta global del 76% de pacientes. Nuestro valor entra dentro del rango obtenido en otros ensayos en los que se obtuvieron tasas globales del 70-85%.

- b) Candidatos a trasplante

Tabla 3: Resultados de la clasificación de la respuesta de los pacientes candidatos a trasplante.

<i>Tipo de RTA</i>	<i>VD</i>	<i>VTD</i>
<i>RC</i>	50%	60%
<i>RP</i>	30%	40%
<i>NO RESPUESTA</i>	20%	0%

Nota: especificar que del 30% de las RP del grupo de VD el 22.22% fueron clasificadas como MBRP.

La tabla muestra los distintos porcentajes de respuesta en las combinaciones de VD y VTD, observando una mayor tasa de respuesta global (RC y RP) en el grupo de la combinación triple siendo una respuesta del 100% comparado con un 70% de los tratados con combinación doble.

Pudiendo concluir con ello que con la administración de la combinación triple se ha obtenido una mayor eficacia.

A pesar de ser candidatos a realizar trasplante, finalmente no todos fueron trasplantados. El porcentaje fue de: 85,71 % (12 de 14) aunque en dos de ellos se realizó el trasplante después de administrar una segunda línea.

c) No candidatos a trasplante

Tabla 4: Resultados de la clasificación de la respuesta de los pacientes no candidatos a trasplante

<i>Tipo de RTA</i>	<i>VD</i>	<i>VMP</i>
<i>RC</i>	50%	22.22%
<i>RP</i>	25%	33.33%
<i>NO RTA</i>	25%	33.33%

El resultado es menos concluyente que en el grupo anterior, los datos recogidos de ambas combinaciones son similares, e incluso las combinaciones dobles son algo superiores a las triples, tasa de respuesta (RC+RP) de 75% de VD frente a 55.55% de VMP.

Para hacer un análisis de la coherencia de los resultados aquí recogidos con lo realizado en otros estudios de mayor escala, se hace alusión al ensayo MMY-3002-VISTA, debido a la inexistencia de un estudio en el que se hayan comparado las mismas combinaciones. Ensayo en el cual se obtuvieron tasas de respuesta de 35% con la combinación doble (melfalán-prednisona) frente al 71% de la combinación de bortezomib-melfalán-prednisona.

Nuestro valor se desvía del obtenido en el ensayo mencionado, siendo difícil encontrar una explicación para este hecho, pero el objeto de este estudio es analizar los resultados que se están obteniendo en la práctica clínica.

Respecto a la seguridad

En esta tabla quedan recogidos los efectos adversos con mayor incidencia en nuestro grupo de estudio.

Tabla 5: Reacciones adversas debidas al tratamiento recibido

<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>% DE CASOS</b>
<b>Neuropatía</b>	24%
<b>Neutropenia</b>	10%
<b>Astenia</b>	10%
<b>Problemas gastrointestinales</b>	7%
<b>Erupción cutánea</b>	7%
<b>Neumonía</b>	7%
<b>Aumento de transaminasas</b>	7%

De los efectos anteriores: neuropatía, neutropenia, astenia, problemas gastrointestinales coinciden con los efectos recogidos como muy frecuentes o frecuentes en ficha técnica.

No aparece ningún caso de herpes zoster, esto significa que la profilaxis con aciclovir es eficaz frente a la aparición de este efecto adverso.

La reacción cutánea debida a la administración subcutánea también se da con alta incidencia y se ha recogido en nuestro grupo de estudio un caso de toxicodermia, efecto muy poco frecuente.

También hemos recogido varias reacciones adversas que están descritas como poco frecuentes o raras como:

- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Alteraciones enzimáticas (hipertransaminemia).
- Toxicodermia.

Debido al bajo número de pacientes no hemos podido comprobar con que combinación de las evaluadas es más prevalente cada una de las reacciones adversas.

Por lo tanto en líneas generales, podemos observar que los datos de respuesta global y seguridad recogidos en la práctica clínica son comparables a los trabajos publicados .

Es importante comentar las limitaciones que tiene nuestro estudio: el tipo de estudio y un tamaño de muestra pequeño. Al tratarse de un estudio retrospectivo la calidad de los resultados empeora debido a que solo se puede recoger todo aquello que quedara recogido en el historial médico y la muestra de población pequeña hace difícil la extrapolación de los resultados.

## 6.CONCLUSIÓN

- 1) El bortezomib consigue una alta eficacia en el tratamiento del MM en la práctica clínica.
- 2) Respecto a la seguridad, podemos afirmar que los efectos adversos que ocurren en la práctica clínica con mayor frecuencia son los mismos que aparecen descritos en la bibliografía, siendo la neuropatía periférica el efecto secundario más frecuente asociado al uso de bortezomib.

Futuros estudios deberán demostrar que combinación es la más adecuada para elucidar el tratamiento que consiga resultados de mayor eficacia para esta patología, debido a que hay nuevos fármacos en estudio que pueden volver a modificar los estándares actuales.

## 7.BIBLIOGRAFÍA

1. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006;108(6):2013-2019.
2. Fundación Josep Carreras. Disponible en internet en: <http://www.fcarreras.org/es/mieloma>.
3. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40: 2293-306.
5. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: [https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloma-multiple/pro/tratamiento-mieloma-pdq#cit/section\\_1.8](https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloma-multiple/pro/tratamiento-mieloma-pdq#cit/section_1.8). Última actualización: 28 diciembre 2016
6. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem*. 2001;47(11):2069-2070.

7. Ludwig H, Durie BG, Bolejack V, et al.: Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111 (8): 4039-47
8. Ramón García-Sanz, María Victoria Mateos, Jesús Fernando San Miguel. Mieloma multiple. *Med Clin* .2007;129 (3):104-15
9. Howard S. Yeh, James R Berenson. Myeloma bone disease and treatment options. *EJC*.2006;46(11):1554-63
10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* .2007;357(21):2123-2132
11. Ficha técnica de Velcade® (bortezomib). EMA .Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/oo539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/oo539/WC500048471.pdf).
12. Philippe Moreau, Herve Avet-Loiseau, Thierry Facon, Michel Attal, Mourad Tiab, Cyrille Hulin et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752-5758
13. Paul G. Richardson, MD, Teru Hideshima, MD, PhD, Kenneth C. Anderson, MD Bortezomib (PS-341): A Novel, First-in-Class Proteasome Inhibitor for the Treatment of Multiple Myeloma and Other Cancers. *Cancer Control*. 2003;10(5)
14. Ficha técnica de Talidomida. EMA. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf)
15. Ficha técnica Melfalán. EMA. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61063/FT\\_61063.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61063/FT_61063.pdf)
16. FDA U.S food and drug administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm094633.htm>. Última actualización: 29/12/2015
17. P Moreau, H Pylypenko, S Grosicki, I Karamanesht, X Leleu, M Grishunina, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Study. *Lancet*. 2011;12(5):431-40
18. Enitza D. George, M.D , Richard Sadovsky. Multiple Myeloma: Recognition and management. *AAFP*.1999 59(7):1885-1892
19. Clave 5761: cadenas ligeras libres kappa/lambda, suero del Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición Salvador Zubiran
20. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem*.2001;47(4): 673-80

21. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al., Myeloma Subcommittee of the EMBT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 1998;102:1115-23.
22. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467-73 B7
23. NIH National Cancer Institute [internet]. Estados Unidos. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, 2003 Fecha de publicación: Agosto, 2006.
24. Mateos MV, Richardson P, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Peripheral neuropathy with VMP resolves in the majority of patients and shows a rate plateau [abstract]. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;Suppl 1:S30. Abstract A172.
25. Lacruz Guzmán D, Funes Vera C, Martínez Penella M, Morales Lara MJ, Jorge Vidal V, Mira Sirvent MC. Bortezomib como alternativa en el tratamiento de pacientes con gammapatías malignas. *Farm Hosp.* 2008;32:280-5.