

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Valoración del esquema de inducción Dara-VRd en
pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple
candidatos a trasplante en el área 2 del SMS

Autora:

Danielle da Silva Navega

Directores:

Dra. Marta Romera Martínez
Dr. Antonio Martínez Francés

Murcia, Mayo de 2024

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Valoración del esquema de inducción Dara-VRd en
pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple
candidatos a trasplante en el área 2 del SMS

Autora:

Danielle da Silva Navega

Directores:

Dra. Marta Romera Martínez
Dr. Antonio Martínez Francés

Murcia, Mayo de 2024



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

Datos del alumno		Curso académico: 2023/2024	
Apellidos: Da Silva Navega		Nombre: Danielle	
Pasaporte: CD690331	Grado: Medicina		
Facultad de Medicina			
Título del trabajo: Valoración del esquema de inducción Dara-VRd en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple candidatos a trasplante en el área 2 del SMS			

El **Dr. Marta Romera Martínez y Dr. Antonio Martínez Francés**, Tutores ⁽¹⁾ del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V, B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 2 de Mayo de 2024.

Fdo.:

AGRADECIMENTOS

A mis padres, por su cariño, incentivo y apoyo incondicional. Sin vosotros no estaría aquí realizando un sueño.

Agradezco a mi madre Ivanilda, una heroína que me brindó apoyo e incentivo en momentos difíciles, cuando estaba desanimada y cansada.

Gracias a los profesores que con paciencia y dedicación me guiaron en el camino del conocimiento, demostrando que cada obstáculo es una oportunidad de crecimiento.

Agradezco a mis tutores Dr. Antonio Martínez Francés y Dra. Marta Romera Martínez por la paciencia, enseñanza, ayuda y apoyo.

Agradezco al Hospital General Universitario Santa Lucía y al servicio de hematología por la disponibilidad de permitir la realización de mi trabajo de fin de grado.

ABREVIATURAS

CRAB – hipercalcemia (*Calcium elevation*), insuficiencia renal (*Renal failure*), anemia (*Anemia*) e lesiones óseas (*Bone disease*)

Dara-VRd - Daratumumab, bortezomib, lenalidomida y dexametasona

Dara-VTd – Daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

ETEV – Enfermedad tromboembólica vascular

FISH - *Fluorescent in situ hybridization*

GMSI – Gammapatía monoclonal de significado incierto

IMWG - *International Myeloma Working Group*

ISS-R - Índice Pronóstico Internacional Revisado

K/L – Kappa/Lambda

LDH - deshidrogenasa láctica

MBRP – Muy buena respuesta parcial

MM – Mieloma múltiple

NE – No efectividad

PE – Progresión de la enfermedad

RC – Respuesta completa

RCE – Respuesta completa estricta

RP – Respuesta parcial

SMM – Mieloma múltiple quiescente o indolente

TPH – Trasplante de progenitores hematopoyéticos

VCd - Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

VRd - Bortezomib, lenalidomida y dexametasona

VTd - Bortezomib, talidomida y dexametasona

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	09
LISTADO ABREVIATURAS	11
RESUMEN	15
DESCRIPTORES	15
ABSTRACT.....	17
KEY WORDS	17
INTRODUCCIÓN	19
OBJETIVOS.....	23
MATERIALES Y METODOS.....	25
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	35
ANEXOS	37
ANEXO 1	37
ANEXO 5	39
BIBLIOGRAFIA	41
TABLAS Y GRAFICO	43
TABLA 1.....	43
GRAFICO 1.....	45
TABLA 2.....	47

RESUMEN

Introducción: A lo largo de los años se han probado distintas combinaciones de fármacos, en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El empleo del daratumumab en adición al esquema con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, ha conseguido mejores tasas de respuesta completa y enfermedad mínima residual.

Objetivos: Valoración de la tasa global con el tratamiento de inducción con Dara-VRd y porcentaje de pacientes que finalmente se realiza el TPH y las toxicidades del tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, candidatos a TPH, que han sido sometidos a tratamiento de inducción con esquema Dara-VRd bajo protocolo 1 y 2, en el servicio de hematología del Hospital General Universitario Santa Lucía. Fueron seleccionados 16 pacientes candidatos a trasplante en un periodo de 20 meses, entre junio de 2022 y enero de 2024.

Resultados: La tasa global de respuesta de los pacientes que completaron tratamiento con ambos protocolos de inducción fue una tasa de respuestas completas de un 87% de los pacientes y una tasa de respuestas parciales del 13% previas al TPH. En los pacientes que recibieron el trasplante, se reevaluó la respuesta tras el mismo, observándose en un 57% una respuesta completa y en el 43% una respuesta completa estricta.

Conclusiones: El uso de la terapia cuádruple en pacientes recién diagnosticados de mieloma múltiple, que son candidatos a trasplante, ha demostrado tasas altas de respuestas completas. Además, este régimen terapéutico se destaca por su toxicidad controlable.

Palabras clave/ Descriptores: mieloma múltiple; terapéutica; trasplante

ABSTRACT

Background: Over the years, different combinations of drugs have been tested in the treatment of patients who are candidates for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The use of daratumumab in addition to the regimen with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone has achieved better rates of complete response and minimal residual disease.

Objectives: Assessment of the overall rate with induction treatment with Dara-VRd and percentage of patients who finally undergo HSCT and the toxicities of the treatment.

Materials and methods: Retrospective study of patients with newly diagnosed multiple myeloma, candidates for HSCT, who have undergone induction treatment with the Dara-VRd scheme under protocol 1 and 2, in the hematology service of the Santa Lucía University General Hospital. 16 patients who were candidates for transplant were selected in a period of 20 months, between June 2022 and January 2024.

Results: The overall response rate of patients who completed treatment with both induction protocols. A complete response was obtained in 87% of the patients and a partial response was achieved in the remaining 13% prior to ASCT. In the patients who received the transplant, the response was re-evaluated after it, with a complete response being observed in 57% and a strict complete response in 43%.

Conclusions: The use of quadruple therapy in patients newly diagnosed with multiple myeloma, who are candidates for transplant, has demonstrated high rates of complete responses. Furthermore, this therapeutic regimen stands out for its controllable toxicity.

Key words multiple myeloma; treatment; transplantation

1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas, que son las responsables de la producción de anticuerpos^{1,2}. La formación de células plasmáticas conduce a la síntesis de inmunoglobulinas anómalas conocidas como componente monoclonal. Debido a la acumulación de células plasmáticas anormales en la médula ósea, se termina comprometiendo la producción de otros tipos de células hematopoyéticas.

La prevalencia mundial del mieloma es de alrededor de 4-5 casos por 100.000 habitantes. La edad mediana al diagnóstico ronda los 65 años, y no existe una diferencia significativa entre ambos sexos. El pronóstico del mieloma depende de la edad del paciente, las alteraciones citogenéticas, determinados biomarcadores³, y el estadio de la enfermedad. La mortalidad del mieloma múltiple está asociada a complicaciones concomitantes que la enfermedad causa. La más frecuente complicación del mieloma son las infecciones asociadas.

De acuerdo con el consenso del *International Myeloma Working Group* (IMWG), en 2003 el mieloma se dividió en tres categorías; gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), mieloma indolente o quiescente (SMM) y mieloma múltiple (MM), y fue redefinido en 2010^{4,5}.

Los criterios de diagnóstico para gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), son los 3 siguientes⁴:

- Medula ósea con <10% de células plasmáticas monoclonales;
- Pico monoclonal del componente M sérico < 3 g/dL;
- Ausencia de criterios de daño orgánico (CRAB).

Como criterios de diagnóstico para mieloma indolente o quiescente (SMM):

- Medula ósea con > 10% de células plasmática monoclonales;y/o
- Pico monoclonal del componente M sérico > 3 g/dL;
- Ausencia de criterios de daño orgánico (CRAB).

Criterios de diagnóstico de mieloma múltiple (MM):

- Medula ósea con > 10% de células plasmáticas monoclonales;
- Pico monoclonal (suero y orina) > 3 g/dL;
- Criterios CRAB (hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesión ósea).

En 2014, *International Myeloma Working Group* (IMWG)⁶ redefinió los criterios diagnósticos para el mieloma indolente y mieloma múltiple.

Los pacientes de ultra alto riesgo en la categoría de mieloma quiescente son ahora considerados como mieloma múltiple sintomático según los nuevos criterios. Estos incluyen⁷:

- Medula ósea > 10% de células plasmáticas o biopsia con plasmocitoma óseo o extramedular;
- Constatar daño orgánico atribuible al MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, insuficiencia renal);
- Existencia en medula ósea de > 60% de células plasmáticas clonales;
- *Ratio* K/L (Kappa/Lambda) ≥ 100 o $\leq 0,01$.

El cariotipo de la medula ósea es una prueba complementaria fundamental para el pronóstico y estratificación del riesgo.

Según IMWG⁶, el sistema de estratificación del riesgo las alteraciones citogenéticas, translocaciones t(4;14), t(14,16), t(14,20), y delección del(17/17p), cariotipo complejo o hipoploide, son considerados alteraciones citogenéticas de alto riesgo en paciente con mieloma múltiple, a pesar del tratamiento⁶. Asociaciones de tres o más alteraciones citogenéticas en cariotipo de medula ósea, confiere un ultra alto riesgo asociado a menor supervivencia (< 2 años)⁸.

El pronóstico de la enfermedad, según el Índice Pronóstico Internacional Revisado (ISS-R), se determina por cuatro criterios: la beta 2-microglobulina, la albúmina, LDH y el análisis citogenético en la medula ósea (FISH o cariotipo convencional)⁹. Con estos cuatro parámetros dividimos la enfermedad en tres estadios:

- Estadio I: beta 2-microglobulina < 3.5 mg/dl y albúmina ≥ 3.5 g/dl con LDH normal y sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo.
- Estadio II: no cumple criterios de estadio ISS-I ni del ISS-III.

- Estadio III: beta 2-microglobulina ≥ 5.5 mg/dl y LDH elevada o alteraciones citogenéticas de alto riesgo del 17p, t(4;14) o t(14;16).

Los criterios de selección de pacientes candidatos a trasplante se establecen según la edad y las comorbilidades previas a la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento, en los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, es el de controlar la enfermedad y conseguir una supervivencia libre de progresión lo más larga posible. La edad es el primer factor para considerar, porque las altas dosis de quimioterapia, del régimen intensivo previo al trasplante, requieren que el paciente tenga una buena condición física, para soportar los efectos adversos que la quimioterapia provoca. Los otros factores que influyen son el tipo y el estadio de la enfermedad, su agresividad y la capacidad de respuesta al tratamiento.

A lo largo de los años se han probado distintas combinaciones de fármacos, en el tratamiento de los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), como esquema de inducción en primera línea para el tratamiento del mieloma múltiple¹⁰. Este esquema, comprende de 4 a 6 ciclos de quimioterapia, seguida de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o dos TPH en caso de citogenética de alto riesgo o respuesta subóptima después del primer TPH¹¹. Después del día +100 del TPH, se inicia una terapia de mantenimiento que se mantiene hasta intolerancia o progresión de la enfermedad.

El tratamiento estándar en los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en primera línea se basa en una combinación de tres fármacos, que incluyen siempre bortezomib y dexametasona¹². En el estudio de Moreau et al¹³, se compararon dos terapias de inducción que empleaban tres fármacos activos, consiguiendo demostrar que el esquema VTd es superior al VCd, en tasa de respuesta completa y muy buena respuesta parcial. El esquema de tratamiento VRd, que combina bortezomib, lenalidomida y dexametasona, se diseñó inicialmente para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple recaído, pero al constatar una elevada tasa de respuesta, con efectos adversos controlables, como la neuropatía periférica, se ha considerado como una opción de terapia de primera línea para pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Comparando la terapia VRd frente a VTd,

ambos esquemas de inducción son eficaces, pero VRd presenta tasas de respuesta mejores, con menos efectos adversos que VTd¹⁴.

Como esquema de inducción para pacientes candidatos a trasplante, se asocian varios fármacos. Durante años se han empleado tripletes (combinaciones de tres fármacos), siendo el triplete más consolidado en la actualidad considerando su eficacia / toxicidad es VTd que comprende los siguientes fármacos: bortezomib (un inhibidor de proteasoma) (V), más la talidomida (un inmunomodulador) (T) y la dexametasona, un glucocorticoide (d), dentro del esquema VTd. En los últimos años se han diseñado ensayos clínicos que evalúan la eficacia de esquemas cuádruples (combinaciones de cuatro fármacos), basados fundamentalmente en la adición de un anticuerpo monoclonal a los tripletes ya conocidos. La combinación de más reciente autorización en España contempla la adición del anticuerpo monoclonal humano IgG1k contra el antígeno CD38 – daratumumab (Dara) al esquema VTd.

El esquema Dara-VTd es utilizado en los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple candidatos a TPH, pero el uso de la talidomida está contraindicado en los pacientes que tengan una neuropatía basal, por el riesgo de empeoramiento e irreversibilidad de esta. Como alternativa a la talidomida, se emplea la lenalidomida con una eficacia antitumoral superior, y sin riesgo de empeorar la neuropatía de base¹¹. El nuevo esquema es designado como Dara-VRd al sustituir la talidomida por lenalidomida, que ha sido también recientemente autorizado para su empleo en España como tratamiento de primera línea en paciente candidato a TPH.

El empleo del anticuerpo monoclonal anti-CD38 dentro de los ensayos clínicos GRIFFIN¹⁵ y el estudio europeo PERSEUS¹², en adición al esquema con bortezomib, lenalidomida y dexametasona, ha conseguido mejores tasas de respuesta completa y enfermedad mínima residual, comparados al esquema sin el anticuerpo.

2. OBJETIVOS

- Valoración de la tasa global de respuestas antes y después del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), con el tratamiento de inducción con Dara-VRd.
- Porcentaje de pacientes que finalmente se realiza el TPH y las toxicidades del tratamiento Dara-VRd.

3. MATERIALES Y METODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, por edad y estado general, que han sido sometidos a tratamiento de inducción con esquema Dara-VRd, en el servicio de hematología del Hospital General Universitario Santa Lucía. Se seleccionaron 16 pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple candidatos a trasplante de progenitores hematopoyético en un periodo de 20 meses, entre junio de 2022 y enero de 2024.

Como criterios de inclusión en el estudio: pacientes diagnosticados de mieloma múltiple mayores de 18 años candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyético y ECOG ≤ 2 . Como criterios de exclusión: presencia de neuropatía periférica grado ≥ 3 y no ser candidatos a utilización a daratumumab.

Para mantener la confidencialidad de los datos clínicos, los pacientes fueron numerados de 1 al 16, manteniendo en un archivo al margen, la correspondencia con los números de historia clínica. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del área 2 del Servicio Murciano de Salud, antes de la consulta de las historias clínicas electrónicas. Los pacientes habían sido tratados con dos esquemas de combinación de los cuatro fármacos, al cambiar durante ese periodo de tiempo el protocolo asistencial del mieloma múltiple en el Servicio Murciano de Salud. Se empleó tanto el esquema GRIFFIN¹⁵, denominado protocolo número 1, como el protocolo de inducción PERSEUS¹², denominado protocolo número 2.

Los pacientes del protocolo 1 (GRIFFIN)¹⁵ recibieron 6 ciclos de inducción de 21 días de daratumumab 1800mg subcutáneo en los días 1, 8 y 15 de los ciclos 1 al 4 y en el día 1 en los ciclos 5 y 6, lenalidomida 25 mg vía oral por día los días 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² subcutáneo en los días 1, 4, 8 y 11, dexametasona 20 mg vía oral en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.

Los pacientes del protocolo 2 (PERSEUS)¹² recibieron 6 ciclos de inducción de 28 días de daratumumab 1800 mg subcutáneo por semana en los ciclos 1 y 2 y a cada dos semanas en los ciclos 3 al 6, lenalidomida 25 mg vía oral por día los días 1 al 21, bortezomib 1,3 mg/m² subcutáneo en los días 1, 4, 8 y 11, dexametasona 40 mg vía oral o intravenoso en los días 1 a 4 y 9 a 12.

Con ambos protocolos, estaba establecido tras el tercer o cuarto ciclo de tratamiento, realizar la movilización de células madre, para lo que se empleó filgrastim como agente movilizador de primera elección. Cuando era inefectiva o insuficiente la cantidad de células madre, se intentaba una segunda movilización con ciclofosfamida o plerixafor.

Los pacientes fueron sometidos a acondicionamiento con melfalán 200 mg/m² (ajustado según la función renal) y subsecuente infusión de los progenitores hematopoyéticos.

Después del día +100 postrasplante se consideraba la posibilidad de iniciar tratamiento de mantenimiento con lenalidomida oral a dosis de 10 mg/día de forma continua hasta toxicidad o progresión.

Los datos de las historias clínicas de los pacientes se recopilaron en una base de datos que incluía las siguientes variables: fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico, hipertensión arterial, diabetes, gammapatía de significado incierto previa, plasmocitoma previo, enfermedad tromboembólica, sexo, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, calcio, lesiones óseas al diagnóstico, tipo de componente monoclonal, cuantificación del componente monoclonal y clasificación según ISS-R. Además, se recogieron datos sobre la quimioterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos, incluyendo el número de ciclos administrados, la cantidad de CD34 recolectados antes del trasplante, la respuesta previa al trasplante, la fecha del TPH, la respuesta post TPH en el día +100, la fecha de inicio y fin del mantenimiento, la fecha de pérdida de respuesta y la fecha del último seguimiento.

Durante el tratamiento de los pacientes, siguiendo los protocolos 1 y 2, se registraron los efectos adversos que estos pacientes experimentaron a lo largo del tratamiento.

Con los datos recopilados de los dos protocolos fue comprobada la respuesta a la quimioterapia antes y después del trasplante. Se analizan las variables de forma descriptiva, comparando la tasa de respuesta tras ambos protocolos, y las variables que puedan influir en la respuesta.

4. RESULTADOS

En el periodo del estudio se incluyeron un total de 16 pacientes, , con edades comprendidas entre 47 y 68 años diagnosticados de mieloma múltiple y candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos; 9 de ellos recibieron tratamiento según el protocolo 1 (GRIFFIN)¹⁵, y 7 según el protocolo 2 (PERSEUS)¹². Todos los pacientes completaron al menos un ciclo de inducción en ambos protocolos.

En la tabla 1, se describen las características generales de los 16 pacientes que fueron sometidos a tratamiento con ambos protocolos, distribuidos según edad, (menores de 65 años y mayores de 65 años), sexo, antecedentes personales, cuantificación de componente monoclonal, tipo de componente monoclonal y grupo pronóstico del mieloma múltiple, según ISS-R.

En el grupo de pacientes que recibieron el protocolo de inducción 1 (GRIFFIN)¹⁵, se observaron las siguientes respuestas al tratamiento: del total de 9 pacientes tratados, 6 alcanzaron una respuesta completa con 5 y 6 ciclos de inducción. De entre los 3 pacientes restantes, dos de ellos, tras recibir 2 ciclos y 4 ciclos, no han continuado el tratamiento por aparición de toxicidad o progresión de la enfermedad, decidiéndose continuar tratamiento paliativo en uno de ellos. El otro paciente completó 4 ciclos, consiguiendo una muy buena respuesta parcial. Dentro del grupo de este esquema de inducción, cuatro pacientes han podido recibir a fecha de cierre del estudio un trasplante de progenitores hematopoyéticos, presentando tras el mismo, 3 una respuesta completa estricta y otro una respuesta completa. Los restantes del grupo del protocolo 1, aún no han recibido el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

El protocolo de inducción 2 (PERSEUS)¹², se utilizó en siete enfermos, en los que pudieron objetivarse las siguientes respuestas: seis pacientes completaron 6 ciclos de inducción con este esquema, consiguiéndose en 4 de ellos, una respuesta completa, y en otros dos una respuesta completa estricta antes del trasplante de progenitores hematopoyéticos. El restante paciente del grupo, tras haber recibido 1 ciclo de inducción, presentó progresión del mieloma múltiple y no efectividad al tratamiento, decidiéndose no proceder con el esquema de inducción. En el momento de cierre del estudio, tres pacientes del

grupo han sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, permaneciendo todos tras dicho procedimiento, en respuesta completa.

En el grafico 1, se observa la tasa global de respuesta de los pacientes que completaron tratamiento con ambos protocolos de inducción. En un 87% de los pacientes se ha obtenido una respuesta completa y el 13% restante se alcanzó una respuesta parcial previo al TPH. En los pacientes que recibieron el trasplante, se reevaluó la respuesta tras el mismo, observándose en un 57% una respuesta completa y en el 43% con respuesta completa estricta.

Considerando el total de siete pacientes que han recibido el TPH, tras ambos esquemas de inducción, los cinco menores de 65 años habían alcanzado respuesta completa antes del TPH, mejorando en dos de ellos a respuesta completa estricta tras reevaluarlos después del TPH. Por otra parte, los dos pacientes mayores de 65 años, que llegaron a completar el TPH, uno de ellos alcanzó respuesta parcial antes del trasplante, que ha mejorado a completa estricta tras el TPH, y el otro la alcanzó antes del TPH, manteniéndola igual tras el procedimiento.

Aunque se pretendía la recogida de progenitores para el autotrasplante en todos los pacientes incluidos, en cuatro de ellos se desestimó la movilización, por diversos motivos, como era la ineffectividad del tratamiento de inducción con progresión de la enfermedad, así como toxicidad del tratamiento. Cinco pacientes permanecen, a fecha de fin del estudio pendientes de ingreso para la realización del TPH, tras haber completado la movilización de células CD34 con éxito.

Tras haber recibido el trasplante, ninguno de los siete pacientes que lo completaron, requirieron terapia de consolidación postrasplante, con esquemas que incluyesen bortezomib. De los siete pacientes trasplantados, cuatro enfermos iniciaron tratamiento de mantenimiento postrasplante, tras haber superado el día +100 del TPH, a dosis de 10 mg diarios de lenalidomida, ajustable según toxicidad. Otra paciente del grupo, no sometida a TPH por presentar comorbilidades pulmonares que contraindicaban el procedimiento, empezó tratamiento con lenalidomida en monoterapia a esa misma dosis, antes de tener evidencia de progresión, con intención similar a la de los que reciben tratamiento, pero ha tenido que ser interrumpido tras ser diagnosticada de un adenocarcinoma de mama.

Los efectos adversos observados en los pacientes sometidos en ambos protocolos de inducción se enumeran en la tabla 2, donde se pueden ver separados en eventos hematológicos y no hematológicos. Todas las toxicidades presentadas por los pacientes están de acuerdo con las referidas en los ensayos clínicos GRIFFIN¹⁵ y PERSEUS¹². Las más comunes durante ambos tratamientos de inducción, fueron en primer lugar las infecciones, principalmente las respiratorias, presentes en un 56% de los pacientes, seguidas por la astenia en un 38% de los pacientes, y la neutropenia observada en las analíticas del 38% de los pacientes. La presencia de tos y diarrea fue recogida en un 32% de los enfermos del estudio. La enfermedad tromboembólica venosa fue observada en un 18% de los pacientes tratados con los protocolos de inducción 1 y 2. Con relación a los pacientes que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematológicos, un paciente del protocolo 1 y tres pacientes del protocolo 2, presentaron como efecto adverso al melfálan, mucositis en distintos grados (57%).

5. DISCUSIÓN

El mieloma múltiple continúa siendo en la actualidad una enfermedad incurable. En los últimos años, se han ido incluyendo nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple, que han sido probados en diferentes combinaciones dentro de los esquemas de primera línea de tratamiento, buscando prolongar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. El empleo de cuatro fármacos activos en combinación para el tratamiento del mieloma múltiple en primera línea pretende conseguir un efecto sinérgico sobre la célula tumoral, de manera que, al alcanzar una respuesta profunda, se consiga prolongar tanto la supervivencia libre de progresión, como el tiempo hasta que se requiera un tratamiento de rescate, y como consecuencia de lo anterior, mejorar la supervivencia global.

Considerando que no todos los pacientes tratados en primera línea van a poder ser tratados en segunda línea o sucesivas cuando progresen, el dar un tratamiento de inducción potente en primera línea es importante, para poder alcanzar una mejora en la supervivencia global del paciente con mieloma. En el estudio de Yong et al.¹⁶, evaluaron la profundidad de la respuesta en cada línea de tratamiento, observando una reducción en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) a medida que avanzaban en las líneas de tratamiento. Los resultados se basaron en la práctica habitual, no en ensayos clínicos. La proporción de pacientes que alcanzaron una RC disminuyó del 32% en la primera línea al 4% en la cuarta línea y al 2% en la quinta línea. Los pacientes que recibieron trasplante tuvieron significativamente más probabilidades de obtener una respuesta completa en la primera línea en comparación aquellos que no la recibieron. Además, en el estudio varios factores estaban asociados a la decisión de continuar con una nueva línea de tratamiento, como los eventos adversos, comorbilidades y la edad avanzada, que estaban asociados negativamente con la continuación, mientras que buenas respuestas a la línea de tratamiento anterior, buen estado de salud, buena función renal, edad joven y trasplante previo estaban asociados positivamente con la progresión hacia una nueva línea de terapia¹⁶.

Actualmente, los esquemas aprobados como primera línea en el tratamiento para el mieloma múltiple en pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos son combinaciones de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd), y el esquema con adición de daratumumab a bortezomib, talidomida, y dexametasona, (Dara-VTd), con niveles de evidencia clínica IIB y IA respectivamente, según guía clínica de la sociedad europea de oncología médica (ESMO) 2021¹⁷. En alternativa de tratamiento, cuando no estén disponibles, puede emplearse como opción del tratamiento en primera línea, los tripletes: bortezomib, talidomida y dexametasona, (VTd), o bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, (VCd), con niveles de evidencia clínica IA y IIB respectivamente, según la mencionada guía clínica¹⁷.

En la terapia de inducción cuádruple, tras agregar un anticuerpo monoclonal anti-CD38 al esquema de tratamiento con tres fármacos, se objetiva una mejora significativa la tasa de supervivencia libre de progresión, como ha ocurrido en el ensayo clínico CASSIOPEIA¹⁸, en el que se añadió daratumumab a la terapia de inducción VTd. Dicho tratamiento proporcionó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad, con respuestas más profundas, en comparación con la triple terapia (VTd). En los ensayos clínicos GRIFFIN¹⁵ y PERSEUS¹² se compara la triple terapia VRd frente a la cuádruple terapia de inducción Dara-VRd en pacientes de nuevo diagnóstico de mieloma múltiple candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, obteniéndose resultados comparables a los logrados en el estudio CASSIOPEIA¹⁸. La adición en ambos estudios de un anticuerpo monoclonal anti-CD38 a la terapia triple de inducción en el mieloma múltiple consigue mayores tasas de enfermedad mínima residual negativa, y de respuestas completas, así como un mayor tiempo de supervivencia libre de progresión.

Con respecto a los resultados encontrados en el presente trabajo, analizando y comparando con los obtenidos en los ensayos clínicos GRIFFIN¹⁵ y PERSEUS¹², cabe señalar que los 7 pacientes que fueron tratados con 4-6 ciclos de inducción y tras ello se procedió al TPH, presentaron resultados de respuesta similares a los observados en los ensayos clínicos. En nuestra serie de estudio, se realizó un seguimiento a 7 pacientes que procedieron con trasplante. Se observó que el 87% de estos pacientes tuvo una respuesta completa y el 13% tuvo una respuesta parcial antes del TPH. Después del TPH,

la tasa de respuesta fue del 57% para los pacientes con respuesta completa y del 43% para aquellos con respuesta completa estricta. En el ensayo clínico GRIFFIN¹⁵, que ha tenido seguimiento 49.6 meses, se observaron los pacientes en el grupo Dara-VRd los siguientes resultados: el 16% mostró una respuesta completa, el 1% tuvo una respuesta parcial y el 67% logró una respuesta completa estricta. Por otro lado, en el ensayo PERSEUS¹², que siguió a los pacientes durante un período de 47.5 meses, se observaron resultados significativos en los pacientes del grupo Dara-VRd. El 18,6% de estos pacientes mostró una respuesta completa, mientras que el 69,3% logró una respuesta completa estricta y 1,4% de los pacientes presentó una respuesta parcial.

Durante el estudio, se observó que el 18% de los pacientes, de un total de 16 en ambos protocolos, presentaban enfermedad tromboembólica vascular (ETEV). Es importante destacar que todos estos pacientes ya estaban recibiendo profilaxis. Notamos que dos de los pacientes estaban en diálisis. Uno de ellos había experimentado una trombosis venosa profunda del catéter, a pesar de estar en profilaxis con enoxaparina. El otro paciente estaba recibiendo profilaxis con ácido acetilsalicílico debido a una complicación hemorrágica previa con enoxaparina. Además, se descubrió un caso de tromboembolismo pulmonar en otro paciente durante una tomografía computarizada de tórax, realizada antes de iniciar el tratamiento para el mieloma múltiple. Basándonos en todos estos datos, podemos deducir que la incidencia de episodios trombóticos en este grupo de pacientes está dentro de lo esperado, dada la alta predisposición a la trombosis, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Además, el mieloma múltiple incrementa el riesgo protrombótico. Adicionalmente, el tratamiento que se está utilizando como la lenalidomida al combinarse con la dexametasona, junto con cualquier factor de riesgo adicional, como por ejemplo el uso de un catéter, puede contribuir a la ocurrencia de estos eventos trombóticos.

Los pacientes sometidos a los protocolos 1 y 2 experimentaron toxicidades que concuerdan con los efectos adversos previamente reportados en los ensayos clínicos GRIFFIN¹⁵ y PERSEUS¹². Los tres efectos adversos más comunes —infecciones, neutropenia y astenia— también resultaron ser los más predominantes en dichos estudios.

Dentro de las limitaciones del trabajo, al corresponder a un único centro sanitario, se trataba de un grupo pequeño de sólo 16 pacientes con una mediana de seguimiento de 20 meses, que no permite establecer la mediana de duración de la supervivencia libre de progresión. El limitado número de enfermos impide hacer valoración de significación estadística en las comparaciones frente a series históricas de tratamiento de inducción previo a TPH para mieloma múltiple.

El trasplante de progenitores hematopoyético continúa, a fecha de hoy, siendo una opción razonable en pacientes que están en buenas condiciones físicas para recibirlo, considerando edad y comorbilidades. La inducción previa con terapia cuádruple consigue altas tasas de respuesta y de enfermedad mínima residual, que van a suponer una duración de la supervivencia libre de progresión mayor. Las nuevas terapias que se están ensayando en pacientes refractarios o recaídos a los tratamientos de primera línea suponen una esperanza para los enfermos de mieloma múltiple, y quizás consigan en un futuro próximo posicionarse en primera línea sustituyendo al TPH, al ser una opción factible en pacientes que no están en condiciones de ser sometidos a un trasplante. Entre dichos tratamientos hay que mencionar la terapia celular CAR-T frente a BCMA (antígeno de maduración de las células B). Este antígeno se expresa en las células plasmáticas, convirtiéndose en una buena diana de la terapia antitumoral. Por ello, otra opción terapéutica de futuro es el anticuerpo biespecífico, que además de reconocer dicho antígeno, reconoce también el CD3 que expresan los linfocitos T citotóxicos, permitiendo que estos últimos establezcan sinapsis inmunológica con las células plasmáticas tumorales destruyéndolas¹⁹.

6. CONCLUSIÓN

El uso de la terapia cuádruple en pacientes recién diagnosticados de mieloma múltiple, que son candidatos a trasplante, ha demostrado tasas altas de respuestas completas. Esto es notable especialmente considerando el reducido número de pacientes que completaron el tratamiento con un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, este régimen terapéutico se destaca por su toxicidad controlable, lo que representa un beneficio adicional para los pacientes.

ANEXOS

ANEXO 1



Región de Murcia
Consejería de Salud



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 28/11/23 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Proyecto de investigación-TFM**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
TFG-Da-Silva	No procede
Valoración del esquema de inducción Dara-VRd en pacientes diagnosticados de Mieloma múltiple candidatos a trasplante progenitores hematopoyéticos en el área II de Salud.	
Protocolo	Vs. 1 de 20/11/23
Promotor:	IP

1. Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente, este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador: D^a Danielle da Silva Navega. Estudiante UCAM

Lo que firmo en Cartagena, 28 de noviembre de 2023.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



CEI.23-78-TFM-DanielleDa_Silva 1 de 2



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia
Tlf 968 110752 hgusinvestigacion@gmail.com

1º Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Jefe Servicio Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina	Jefe Servicio Pediatría
Secretaria:	D ^a Laly Gómez Sannicolás,	Secretaria Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	D ^a M ^a Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	D ^a Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. José M. Allegue Gallego	Jefe Sº Medicina Intensiva
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Manuel Jesús Cuenca Burgos	Médico adjunto Sº Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital HULAMM.
	D. Ginés Luengo Gil	Adjunto APA

*** En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**

ANEXO 5

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: DA SILVA NAVEGA	Nombre: DANIELLE
Pasaporte: CD690331	Grado MEDICINA
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Valoración del esquema de inducción Dara-VRd en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple candidatos a trasplante en el área 2 del SMS	

El Dr. Marta Romera Martínez y Dr. Antonio Martínez Francés, Tutores ⁽¹⁾ del trabajo arriba reseñado, acreditamos su idoneidad y otorgamos el V, B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 2 de Mayo de 2024

Fdo.:

BIBLIOGRAFIA

1. Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clin Med. enero de 2019;19(1):58-60.
2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. Semin Oncol. diciembre de 2016;43(6):676-81.
3. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primer. 20 de julio de 2017;3:17046.
4. 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. junio de 2003;121(5):749-57.
5. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, 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. junio de 2010;24(6):1121-7.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. noviembre de 2014;15(12):e538-548.
7. Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. febrero de 2014;28(2):269-77.
8. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, Dagrada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial. Leukemia. febrero de 2012;26(2):349-55.
9. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de septiembre de 2015;33(26):2863-9.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? Hematol Oncol. junio de 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):62-5.

11. Murcia C de SR de. Murciasalud. Documento de consenso sobre el tratamiento del mieloma múltiple en la Región de Murcia (versión 2.0/122022) [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=3034&idsec=88
12. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 25 de enero de 2024;390(4):301-13.
13. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 26 de mayo de 2016;127(21):2569-74.
14. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Bazarbachi A, Harousseau JL, Mohty M. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. *Blood Cancer J*. 28 de marzo de 2022;12(3):47.
15. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. octubre de 2023;10(10):e825-37.
16. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. marzo de 2021;32(3):309-22.
17. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 6 de julio de 2019;394(10192):29-38.
18. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2022;387(6):495-505.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

<i>Características</i>	Ambos protocolos
<i>Edad</i>	
< 65 años	11
> 65 años	5
<i>Sexo</i>	
Femenino	9
Masculino	7
<i>Antecedentes:</i>	
HTA	7
DM	3
GMSI	2
Plasmocitoma	6
<i>Cuantificación componente monoclonal (g/L) (media):</i>	
	2,56
<i>Componente monoclonal:</i>	
BJ lambda	6
BJ kappa	3
IgA kappa	1
IgG kappa	2
IgG lambda	2
IgA lambda	1
No secretor	1
<i>ISS-R</i>	
I	4
II	5
III	7

Abreviaturas: HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes *Mellitus*; GMSI: Gammopatía monoclonal de significado incierto; BJ: Bence Jones; ISS-RÍndice Pronóstico Internacional Revisa

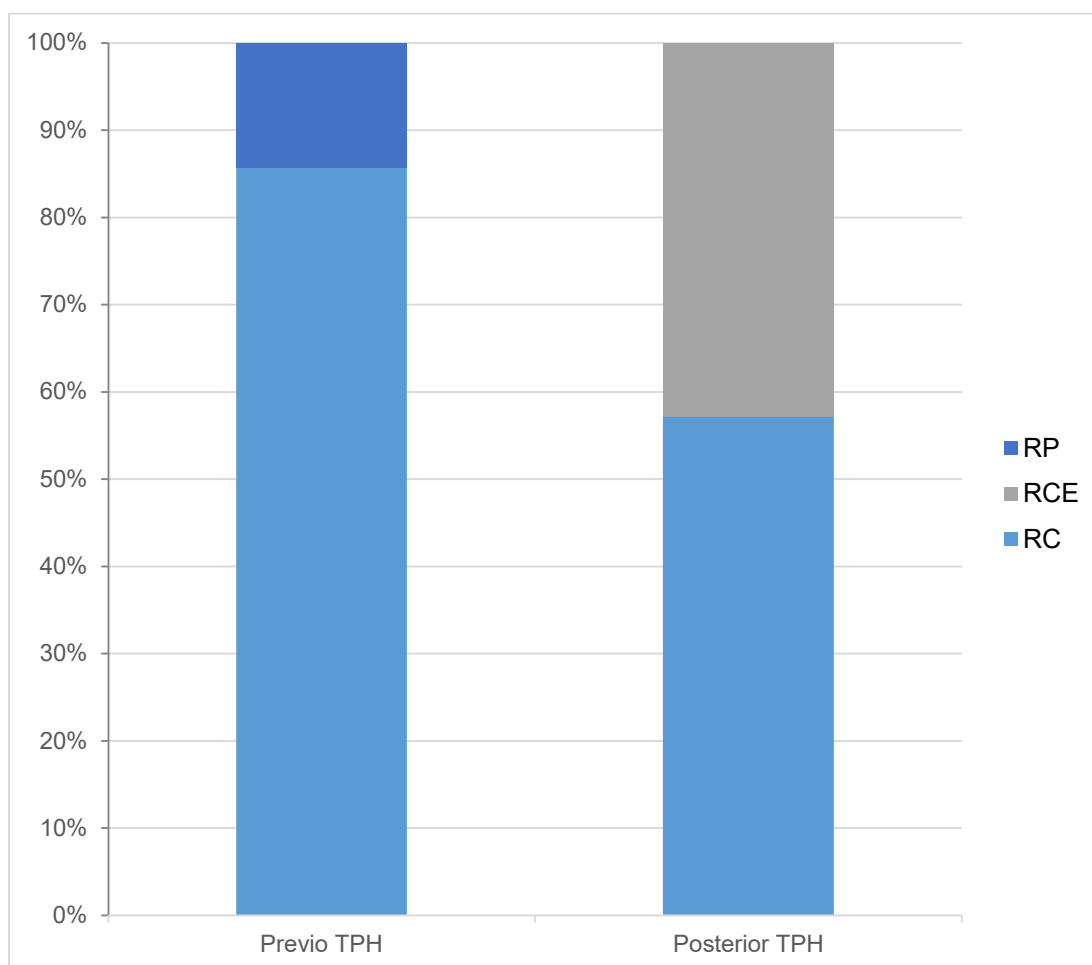


Gráfico 1 – Tasa global de respuesta al tratamiento cuádruple Dara-VRd.

Abreviaturas: TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; RP: respuesta parcial; RCE: Respuesta completa estricta; RC: Respuesta completa

Tabla 2. Efectos Adversos

<i>Efectos Adversos</i>	Ambos protocolos
<i>Hematológicos:</i>	
Neutropenia	6
ETEV	3
Anemia	2
Trombocitopenia	1
<i>No hematológicos:</i>	
Infecciones	9
Astenia	6
Tos	5
Diarrea	5
Neuropatía periférica	4
Nausea	4
Fracaso renal agudo	3
Edema periférico	3
Estreñimiento	2
Anorexia	1
<i>Rash</i>	1

Abreviaturas: ETEV – Enfermedad tromboembolica vascular