

Málaga - 3 y 4 de octubre de 2024



# Reunión Grupo Andaluz de Mieloma Múltiple GRANEL- GAMM

Sede: Hotel Barceló Málaga



## PONENCIAS



## ÍNDICE

### MESA 1: EL PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

<b>El papel del TAC y la RMN</b> .....	6
<b>Dra. Pilar Márquez Sánchez</b> <i>U.G.C. de Radiodiagnóstico. Hospital Regional Universitario de Málaga</i>	
<b>PET en MM: Indicaciones, criterios de evaluación y valor pronóstico</b> .....	8
<b>Dra. Laura Brero Sánchez</b> <i>FEA Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla</i>	

### MESA 2: ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

<b>Manejo conservador. ¿Hasta dónde podemos llegar en nuestra consulta?</b> .....	10
<b>Dr. Antonio Ortega Morell</b> <i>Paliativista</i>	
<b>Manejo intervencionista. Opciones de tratamiento en una Unidad del Dolor</b> .....	12
<b>Dra. Ana de la Calle Gil</b> <i>Hospital QuirónSalud Sagrado Corazón. Sevilla</i>	

### MESA 3: MANEJO DEL MIELOMA DE ALTO RIESGO

<b>La importancia de la citogenética</b> .....	15
<b>Dra. María José Calasanz Abinzano</b> <i>Catedrática de Genética. Cima Lab Diagnostics. Universidad de Navarra</i>	
<b>Manejo del paciente con Mieloma de alto riesgo</b> .....	20
<b>Dr. Antonio Cruz Díaz</b> <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	

**MESA 4:  
MANEJO ACTUAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE. NOVEDAD EN LA PRIMERA LÍNEA Y EN LA RECAÍDA**

<b>Tratamiento primera línea en Mieloma Múltiple (MM) en pacientes candidatos y no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) .....</b>	<b>22</b>
<b>Dra. Elena Morales Muñoz</b> <i>Hospital Xanit Internacional. Benalmádena</i>	
<b>Tratamiento en los pacientes en recaída o refractarios .....</b>	<b>25</b>
<b>Dra. Esther Clavero Sánchez</b> <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	

**MESA 6:  
CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS GRANEL-GAMM 2024**

<b>Caso 1: BELANTAMAB en pacientes tras 5 líneas de tratamiento .....</b>	<b>30</b>
<b>Dra. María del Mar Fernández Sánchez</b> <i>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada</i>	
<b>Caso 2: Mieloma Macrofocal, un subtipo clínico infrecuente de Mieloma Múltiple .....</b>	<b>32</b>
<b>Dra. Esther Ortega Vida</b> <i>Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz</i>	
<b>Caso 3: Macroglobulinemia de Waldenstrom con Amiloidosis al Cadenas Ligeras KAPPA asociada ...</b>	<b>35</b>
<b>Dra. Marina Conde Ausínra</b> <i>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga</i>	



Moderadora:

**Dra. Estrella Carrillo**

Jueves, 3 de octubre - MESA 1:

**EL PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN  
EN EL DIAGNÓSTICO.  
MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO  
DEL MIELOMA MÚLTIPLE**

**El papel del TAC y la RMN**

**Dra. Pilar Márquez Sánchez**

*U.G.C. de Radiodiagnóstico. Hospital Regional Universitario de Málaga*

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza básicamente por una proliferación de células plasmáticas productoras de una proteína monoclonal (proteína M) detectable en sangre y orina y una disfunción orgánica. Las complicaciones más importantes que diferencian al MM de otras gammopatías monoclonales se resumen en el acrónimo CRAB (C: hipercalcemia; R: insuficiencia renal; A: anemia; B: lesiones óseas).

El dolor óseo es el síntoma más frecuente de estos pacientes, presente entre el 80-90% de los casos, debido generalmente a lesiones líticas, osteopenia, fracturas patológicas, infecciones, etc.

El papel de la Radiología en el MM es esencial para realizar el diagnóstico y extensión inicial, seguimiento durante el curso de la enfermedad, evaluación después de los tratamientos y valoración de síntomas de nueva aparición.

Las diferentes técnicas de estudio del MM se resumen en serie o mapa óseo, TC corporal de baja dosis, RM corporal total y PET-TC. Cada uno de ellos tiene una serie de ventajas e inconvenientes. Nos centraremos en la descripción de las 3 primeras.

La serie o mapa óseo era la técnica inicial y estándar de estudio por su amplia disponibilidad y relación coste-beneficio. Sin embargo, ha dejado de emplearse debido a su baja sensibilidad porque tiene que haber más del 50% del hueso destruido para que sea visible en una RX simple. No es útil

en la detección de lesiones tempranas y la tasa de falsos negativos es elevada. Además, no es útil en la valoración de la respuesta al tratamiento.

El TC corporal total de baja dosis (WBTC) es otra técnica radiológica básica empleada en el diagnóstico del MM. Es más sensible en la detección de pequeñas lesiones líticas donde solo es necesario una pérdida del 5% de la masa ósea. Sin embargo, no es útil en la valoración de la actividad de la enfermedad de áreas con destrucción ósea previa.

La RM tanto localizada en el área patológica como corporal total (WBRM) tiene una alta sensibilidad para la detección de la destrucción ósea precoz y del estado de la médula ósea. El International Myeloma Working Group (IMWG) incluyó los hallazgos de RM en los criterios de diagnóstico del MM y se ha establecido un sistema de diagnóstico estructurado y de la evaluación de respuesta mediante hallazgos en RM denominado MY-RADS. Sin embargo, la disponibilidad de la RM está limitada y el tiempo de adquisición de las imágenes es más prolongado. Además, los pacientes con claustrofobia y con ciertos implantes metálicos pueden tener restringido su acceso.

Estas técnicas radiológicas mencionadas también son valiosas en el diagnóstico y en el seguimiento de precursores de MM como la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), el mieloma silente (SMM) o el plasmocitoma solitario.

Moderadora:

**Dra. Estrella Carrillo**

Jueves, 3 de octubre - MESA 1:

**EL PAPEL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN  
EN EL DIAGNÓSTICO.  
MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO  
DEL MIELOMA MÚLTIPLE**

**PET en MM: Indicaciones, criterios de evaluación  
y valor pronóstico**

---

**Dra. Laura Brero Sánchez**

*FEA Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*



En el año 2017 el IMWG en documento de consenso recomendó el uso del 18 F-FDG PET/CT tanto en el diagnóstico inicial como en la valoración de la respuesta al tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM), dado que esta técnica nos permite realizar una evaluación de la enfermedad en el cuerpo completo, detectar enfermedad extramedular y predecir el pronóstico de la enfermedad, permitiendo una evaluación precoz e la respuesta al tratamiento. Así mismo, nos permite distinguir el mieloma quiescente de aquellos que precisan tratamiento y la confirmación de lesión única en los casos de plasmocitoma solitario.

En este documento también se ponía de manifiesto la falta de estandarización a la hora de la valoración de la prueba.

El grupo italiano, del que forman parte las doctoras Nanni y Zamagni, ambas miembros del IMWG, han desarrollado los

criterios IMPETUS (Italian Mieloma criteria for PET use), con lo que se pretende la estandarización a la hora de la evaluación de los PET en MM, valorando la existencia de afectación de médula ósea, lesiones focales óseas, lesiones líticas, fracturas, enfermedad para y extramedular. La aplicación de estos criterios mostró una concordancia interobservador del 75%.

Estudios posteriores han correlacionado estos hallazgos con la supervivencia global, así como con el periodo libre de progresión de la enfermedad.

El futuro del PET en el MM pasa por el desarrollo de radiotrazadores específicos, como

68 Ga- Pentixafor (con afinidad específica por el CXCR4) y el inmunoPET (89 Zr- daratumumab).

Moderador:

**Dr. Miguel Sánchez Rey**

Viernes, 4 de octubre - MESA 3:

## **ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE**

**Manejo conservador.  
¿Hasta dónde podemos llegar en nuestra consulta?**

---

**Dr. Antonio Ortega Morell**  
*Paliativista*

Hay dos características del mieloma múltiple que nos van a condicionar tanto el tipo de dolor como su tratamiento.

Por un lado, la insuficiencia renal, esta complicación tan frecuente en el paciente con mieloma nos va a limitar el uso de varios fármacos, entre los que se encuentran los AINES y la morfina, opioide este que posee metabolitos activos de eliminación renal cuyo acúmulo podría ocasionar problemas de neurotoxicidad.

Por otra parte, y debido a la presencia de metástasis óseas, nos vamos a encontrar con tres tipos de dolor que requeri-

rán distinta atención. Por un lado, el dolor del propio hueso, dolor de buen pronóstico en cuanto a su tratamiento, pero por otro, este dolor a menudo se va a acompañar de dolor irruptivo incidental y de dolor neuropático, especialmente cuando la afectada es la columna vertebral. Ambos dolores tienen mal pronóstico en cuanto a su respuesta al tratamiento analgésico.

En esta ponencia se plantean herramientas para el tratamiento de estos tipos de dolor, accesibles desde una consulta médica.

Moderador:

**Dr. Miguel Sánchez Rey**

**Viernes, 4 de octubre - MESA 3:**

## **ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR EN EL MIELOMA MÚLTIPLE**

**Manejo intervencionista.  
Opciones de tratamiento en una Unidad del Dolor**

---

**Dra. Ana de la Calle Gil**  
*Hospital QuirónSalud Sagrado Corazón. Sevilla*

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. El dolor óseo es el síntoma más típico y frecuente. Aparece en el 60-80% de los pacientes en el momento del diagnóstico, generalmente en la columna vertebral, pero también en el esternón, las costillas o la zona proximal de las extremidades.

El dolor puede proceder de la enfermedad ósea, debido a la osteoporosis, lesiones líticas, fracturas patológicas y/o fracturas por compresión vertebral. Otro tipo de dolor que podemos encontrar en pacientes con mieloma es el dolor neuropático, ocasionado por la compresión medular secundario a las fracturas vertebrales, neuropatías por el efecto de la proteína monoclonal sobre el tejido nervioso, dolor neuropático secundario a tratamientos usados como la neuropatía periférica producida por talidomida o ixazomib. O incluso neuralgias postherpéticas secundarias a infecciones por Herpes Zoster, no infrecuentes en este tipo de pacientes.

Debemos tener en cuenta que la neurofisiología de esta patología es compleja e incluye mecanismos inflamatorios, neuropáticos, isquémicos y compresivos todo ello en múltiples niveles. El conocimiento de estos mecanismos y la posibilidad de definir si un dolor es nociceptivo, neuropático, visceral o una combinación de los tres conducirá a un mejor manejo del dolor en estos pacientes. Por ello, el tratamiento del dolor es a menudo muy complejo; concretamente el de origen neuropático, bien por invasión de las meninges, médula espinal o duramadre, raíces nerviosas plexos nerviosos y nervios periféricos, en muchas ocasiones intratable. Especialmente en estos casos es necesario la terapia multimodal y aplicar de forma precoz métodos intervencionistas. No existe un consenso respecto a la precocidad para aplicar el intervencionismo, pero no necesariamente se establece por agotamiento de la vía oral y/o tópica.

Dentro de las terapias intervencionistas como alternativas para el tratamiento del dolor en paciente con mieloma encontramos:

- TENS
- Iontoforesis: Tratamiento que consiste en introducir fármacos ionizados a través de la piel, por la acción de una corriente constante o galvánica.
- Bloqueos nerviosos periféricos
- Bloqueo epidural: Alivio temporal dolor si afectación vertebral asociada a compresión nerviosa.
- Radiofrecuencia: Lesión nerviosa que se establece por una corriente de una frecuencia muy elevada que se transmite mediante sonda termopar, entre un electrodo activo y una placa de paciente.
- Infusiones neuroaxiales: vía epidural o vía intradural. Con dispositivos para administración externos o internos (en función de perfil paciente)
- Neuroestimulación medular: No evidencia del coste-utilidad en procesos neuropáticos de difícil tratamiento en pacientes oncológicos.
- Neurolisis intratecal: Uso compasivo. Último recurso, sustituido por técnicas más seguras.
- Cordotomía: aliviar dolor unilateral, contralateral, por debajo dermatoma C5. Si invasión plexo braquial/lumbar
- Vertebroplastia/cifoplastia: en lesiones vertebrales graves.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker. Pijn bij kanker. Landelijke richtlijn. In: Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker. 2008: 1-168. ISBN: 978-90-8523-168-4.
- Wong FCS, Lee TW, Yuen KK, et al. Intercostal nerve blockade for cancer pain: Effectiveness and selection of patients. Hong Kong Med J 2007 (13) 266-70
- Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, sub-arachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;1:CD005178
- Enrique Reig, MD, David, Abejón; Spinal Cord Stimulation: A 20-Year Retrospective Analysis in 260 Patients. Neuromodulation 2009, 12 (3), 232- 239
- Ramón García-Sanza, María Victoria Mateosa, Jesús Fernando San Miguel. Multiple mieloma. Medicina Clínica 2007, 129 (3) 104-115
- Myeloma bone disease and treatment options. Eur J Cancer, 2006 (42) 1554-63
- Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy. Best Pract Res Clin Haematol, 2005 (18) 553-68
- Peng L, Min S, Zejun Z, Wei K, Bennett MI. Spinal cord stimulation for cancer-related pain in adults (Estimulación de la médula espinal para el dolor relacionado con el cáncer en adultos). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD009389. DOI: 10.1002/14651858.CD009389.pub3.

- Mainkar O, Sollo CA, Chen G, Legler A, Gulati A. Pilot Study in Temporary Pheripheral Nerve Stimulaction in Oncologic Pain. *Neuromodulation*. 2020;23(6):819-26. DOI: 10.1111/ner.13139.
- Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, Horberg MA, Yawn BP, Castillo AL, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(1):82-90. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
- Ke M, Yinghui F, Yi J, Xeuhua H, Xiaoming L, Zhijun C, et al. Efficacy of pulsed radiofrequency in the treatment of thoracic postherpetic neuralgia from the angulus costae: a randomized, double-blinded, controlled trial. *Pain Physician*. 2013;16(1):15-25.
- M. L. Cánovas Martínez Temporary peripheral nerve stimulation in cancer pain: opportunity options. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2020; 27(5): 283-284 / DOI: 10.20986/resed.2020.3849/2020
- K.H. Knigh, F.C. Brand, A.S. Mchaourab, G. Veneziano. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: Highligt and Updates. *Med J*, 2007 (48), 22-34
- V.B. Patel, L. Manchikanti, V. Singh, D.V. Schultz, S.M. Hayek, H.S. Smith. Systematic Review of intrathecal infusion systems for long-term management of chronic non cancer pain. *Pain Physician*, 2009(12), 345-360

Moderadora:

**Dra. Ricarda García Sánchez**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

Viernes, 4 de octubre - MESA 4:

## **MANEJO DEL MIELOMA DE ALTO RIESGO**

### **La importancia de la citogenética**

---

**Dra. María José Calasanz Abinzano**

*Catedrática de Genética. Cima Lab Diagnostics. Universidad de Navarra*

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia B post centro germinal caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la detección de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina, la proteína M. Se origina a partir de un proceso de transformación de múltiples pasos con acumulación progresiva de eventos genéticos que favorecen la proliferación y expansión del clon maligno. El MM es el segundo cáncer hematológico más común en adultos. Es una enfermedad clínica y genéticamente heterogénea con un pronóstico variable.

El estudio de las alteraciones genéticas ha permitido la definición de subgrupos específicos de riesgo, y provisto las bases para la identificación de genes involucrados en la iniciación y progresión de esta entidad, siendo esencial su análisis, para el correcto manejo clínico de los pacientes, tanto al momento del diagnóstico, como en la progresión/recaída de la enfermedad.

### ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN MM

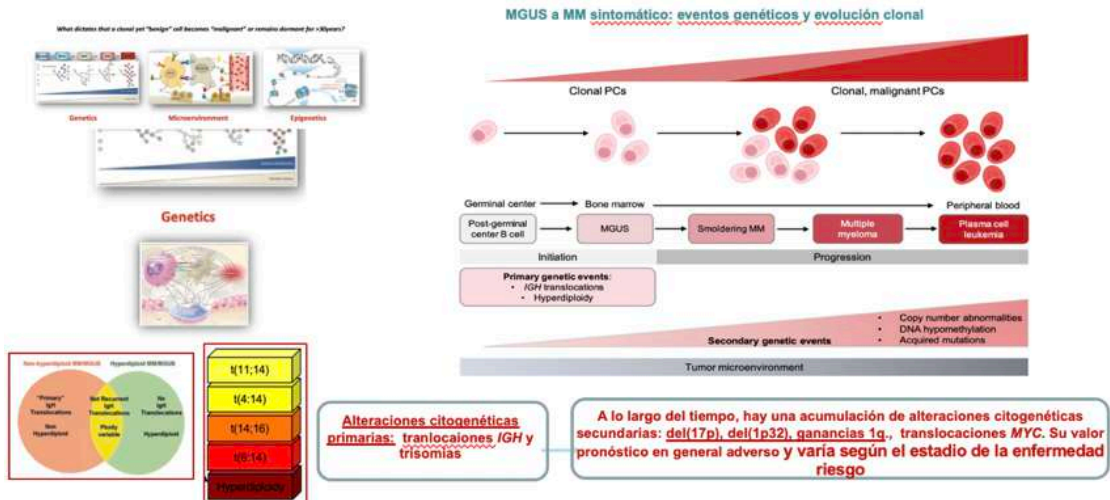
Las alteraciones cromosómicas incluyen anomalías *primarias*, directamente relacionadas con la patogénesis de la enferme-

dad, y *secundarias*, particularmente ganancias y pérdidas de material genético, que aportan información pronóstica adicional y que, en conjunto, han permitido establecer diferentes grupos de riesgo. Las anomalías primarias permiten dividir a los pacientes en dos grandes grupos: 1) hiperdiploides (42-45% de los casos), se caracterizan por la presencia de trisomías de los cromosomas impares y una baja frecuencia de translocaciones que involucran a la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH). En general, muestran un comportamiento clínico más favorable, y 2) no-hiperdiploides (35-40%), se caracterizan por una alta frecuencia de translocaciones que involucran al locus 14q32 (IGH) y asociados a mala evolución clínica. Las anomalías secundarias incluyen fundamentalmente: delección 17p13, alteraciones del cromosoma 1, específicamente ganancia/amplificación del brazo largo (1q21) y deleciones del brazo corto (1p), reordenamientos del gen MYC (8q24) (Fig 1)

### Alteraciones primarias

Los MM hiperdiploides presentan entre 48 y 74 cromosomas y se caracterizan por mostrar múltiples trisomías, preferen-

**El MM es debido a la expansión clonal de células plasmáticas, que evoluciona desde estadios premalignos bien definidos (MGUS y SMM), y progresa hasta MM sintomático**





cialmente de los cromosomas impares 3, 5, 9, 11, 15, 19 y/o 21. Se manifiestan en individuos de mayor edad y se asocian a lesiones óseas y pronóstico favorable, no siendo claro el mecanismo subyacente en su desarrollo. No todas las trisomías tienen la misma frecuencia, siendo la más común la trisomía 9 seguida por los cromosomas 15 y 19, y, en menor frecuencia, la trisomía 17.

Los MM no-hiperdiploides constituyen un grupo heterogéneo, con numerosos subtipos moleculares asociados a translocaciones recurrentes que involucran al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH), ubicado en 14q32, y cinco diferentes oncogenes: FGFR3-MMSET (4p16), CCND3 (6p21), CCND1 (11q13), MAF (16q23) y MAFB (20q12), con implicancias pronósticas. En menor frecuencia se observan otras translocaciones del cromosoma 14, entre ellas la t(6;14)(p25;q32) que involucra al gen IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4). Todas ellas determinan la desregulación de ciclinas D, que lleva a la activación del ciclo celular y aporta ventajas selectivas a los subclones que las presentan. translocaciones del cromosoma 14, entre ellas la t(6;14)(p25;q32) que involucra al gen IRF4 (Interferon Regulatory Factor 4).

### Alteraciones secundarias

Las principales son: del17p13, ganancia/amplificación de 1q21 y del1p, y translocaciones que involucran al oncogén MYC (Mycelocytomatosis) (8q24).

La del17p13, lugar donde mapea el gen supresor de tumor TP53 (Tumor supresor P53), es el factor de pronóstico adverso más importante en MM, asociada a alto riesgo en el R-ISS (Revised International Staging System. Se la observa en aproximadamente el 10% de los pacientes al diagnóstico, llegando al 80% en los últimos estadios de la enfermedad, y se vincula con resistencia al tratamiento. Su pérdida se relaciona a enfermedad agresiva, corta SV, enfermedad extramedular, hipercalcemia y compromiso del sistema nervioso central. Se presenta en la mayoría de los casos con LCP tanto primaria como secundaria y es muy infrecuente en MGUS.

Las anomalías del cromosoma 1, específicamente ganancias de 1q21, presentes en el 35-40% de los pacientes y pérdidas de 1p observadas en el 30% de los casos se encuentran entre las alteraciones estructurales más frecuentes en el MM, común-

mente asociadas con progresión de la enfermedad. En cuanto a la ganancia/amplificación de 1q, el gen más involucrado es CKS1B (CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B), del MM y estimularía la progresión y resistencia a la terapia.

En cuanto a la del1p, si bien no es un evento frecuente, diferentes autores han detectado deleciones homocigotas de los genes involucrados en 1p, asociadas a mala evolución clínica. El análisis conjunto de estas anomalías del cromosoma 1, se incluyen en las guías de alto riesgo citogenético del MM.

Además, los pacientes con MM pueden presentar reordenamientos del gen MYC en, aproximadamente, el 15% de los casos recién diagnosticados, llegando al 45% durante la progresión. La sobreexpresión de este gen se asocia con formas más agresivas de la enfermedad, LCP y enfermedad extramedular.

## LA IMPORTANCIA DE LAS MUTACIONES GÉNICAS EN MM

### MM doble hit

La importancia de evaluar no sólo alteraciones citogenéticas, sino también mutaciones para detectar pacientes de alto riesgo en MM, surge en 2019, cuando se identifica un nuevo subgrupo de pacientes con MM de alto riesgo y enfermedad muy agresiva con características biológicas y clínicas específicas y muy corta SV libre de progresión y global a pesar de los nuevos tratamientos, denominado MM doble hit. Este subgrupo corresponde a aproximadamente el 6% del total de los casos e incluye pacientes con: inactivación bialélica de TP53 (deleción en un alelo y mutación en el otro) y, b) estadio clínico ISS III con amplificación de CKS1B ( $\geq 4$  copias).

Estos estudios sustentan la importancia de las alteraciones genéticas en la compleja heterogeneidad que caracteriza al MM y su implicancia en la presentación clínica y respuesta al tratamiento. Dicha complejidad aumenta considerablemente durante la progresión de la enfermedad con la adquisición de anomalías citogenéticas secundarias y mutaciones que se suman a las alteraciones primarias de cada subtipo, modificando el fenotipo clínico. Sin duda, la profundización de la caracterización biológica del MM resulta de fundamental importancia en el marco de una medicina adaptada al riesgo, contribuyendo a un mejor diagnóstico y/o pronóstico, y aportando información para nuevos abordajes terapéuticos.

## LA IMPORTANCIA DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN MM

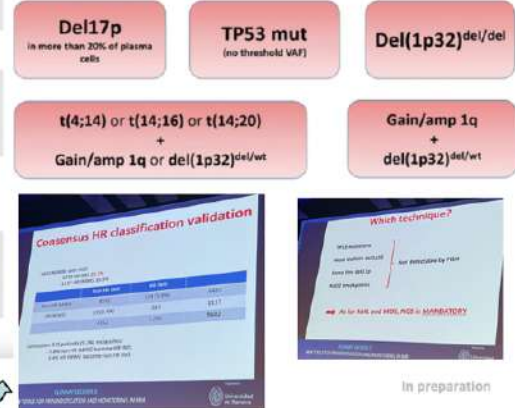
El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable. Durante las últimas décadas se han logrado importantes avances en la identificación de factores pronósticos. Entre éstos, aparece el perfil genético como esencial en la identificación de pacientes con alto riesgo genético. Hasta ahora han sido muchas las guías de estratificación que incorporan las alte-

raciones genéticas de formaheterogénea. Recientemente la IMS (International Myeloma Society) ha propuesto unificar los marcadores genéticos y plantea unas guías consenso internacionales. Esta guía consenso, que ha sido presentada en lo últimos congresos internacionales y deberá ser suficientemente validada y consensuada para que pueda ser incorporada en el manejo clínico habitual (Fig. 2)

TABLE 2 Existing risk stratification models in multiple myeloma, their definition of high-risk disease, survival estimates, strengths, and weaknesses.

Model	Laboratory features	Genetic features	High-risk patients	% defined as high-risk	Median PFS/OS	Strengths	Weaknesses
R-ISS <sup>2</sup>	B2M, Alb, LDH	Del(17p) t(4;16) t(14;16)	ISS III & LDH + ULN CR	10	29/40 months	Robust & generally accepted standard Widely available biomarkers	Large intermediate group Several t(4;16) not included
R2-ISS <sup>18</sup>	B2M, Alb	Del(17p) = 1 t(4;16) = 1 Gain/amp(1q) = 0.5	Score 3-5	9-16	35/34 months	Weighted score Discriminates large group of intermediate-risk & ISS patients	Awaiting further validation in relapsed and real-world settings
IMWG <sup>19</sup>	B2M, Alb	Del(17p) t(4;16) Gain/amp(1q)	ISS II-III AND Del(17p) OR t(4;16)	20	NA/24 months	Early adopted	Several t(4;16) not included
ISSMM1 <sup>15,19A</sup>	B2M, Alb, LDH	Del(17p) PP43 Inactivation: t(4;16) t(14;16) t(14;20) Gain/amp(1q) High-risk CEP	RIS3-III High-risk CEP t(4;16) High FCS phase	>21	NA/NA	Troncy's may partially ameliorate t(4;16) Encourages most acknowledged risk factors	Broad definition
Cytogenetic prognostic index <sup>16</sup>	None	Del(17p) = 1.2 t(4;16) = 0.4 del(16p22) = 0.8 gain(1q) = 0.5 Troncy 5 = -0.3 Troncy 21 = 0.3	Prognostic index score ≥ 1	11-18	NA/26-34 months	Includes positive prognostic factors Weighted score Outperformed R-ISS in validation	t(4;16) not included No cytogenetic abnormality identified in 20%-25% of patients
SKOPE <sup>20</sup>	None	High-risk signature based on 12 genes	NA	20	NA/24 months	Detects group of t(4;16) without t(4;16) Consistent performance across ND, RR, and real-world cohorts May be combined with clinical models, that is, ISS	Expensive Not routinely available
Myeloma genome project <sup>21,22</sup>	B2M, Alb	TP53 inactivation Amp(1q)	ISS III & Amp(1q) OR Biallelic TP53	6	15/21 months	Select group of ultra HRMM	Excluded patients < 75 years. Restrictive definition TP53 sequencing not routine

### IMS consensus on genomic definition of high risk myeloma



## EN EL LABORATORIO

El análisis citogenético convencional (cariotipo de bandas G) presenta limitaciones debido al bajo índice de proliferación de las células plasmáticas (CP), permitiendo detectar alteraciones cromosómicas en el 30-40% de los casos. La técnica de FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) permitió aumentar considerablemente la detección de alteraciones, llegando aproximadamente al 80% de los casos.

Además, la evaluación de mutaciones de TP53 (por Sanger o NGS), además de la del17p13 por FISH, ha sido incorporada como mandatoria a la estratificación de riesgo en MM (Fig.3)

Importante destacar que todos los análisis genéticos deben ser realizados sobre CPs aisladas, nunca sobre médula ósea total.



Figura 3. Esquema general de tests genéticos en pacientes con MM en 2024

## CONCLUSIONES

El los últimos años se han logrado muy importantes avances en el tratamiento de los pacientes con MM, lográndose tasas de respuesta nunca antes vistas. Este creciente arsenal terapéutico nos obliga a definir de la mejor forma posible el pronóstico de los pacientes. El detallado conocimiento de la biología del mieloma nos ha permitido identificar a la genética de las células neoplásicas como el principal determinante de la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Por esto se ha propuesto un abordaje terapéutico basado en

la clasificación de grupos pronósticos determinados por características genéticas, consensuados por la IMS. Los pacientes en que al momento del diagnóstico se identifiquen características genéticas de alto riesgo pueden ser rápidamente enrolados en estudios clínicos o ser tratados con esquemas terapéuticos que incluyan drogas de alta actividad antimieloma. Por otro lado, los pacientes de riesgo estándar obtienen buenas respuestas a los esquemas terapéuticos actuales y se pueden reservar las drogas nuevas para el momento de la recaída o progresión.

Moderadora:

**Dra. Ricarda García Sánchez**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

**Viernes, 4 de octubre - MESA 4:**

## **MANEJO DEL MIELOMA DE ALTO RIESGO**

### **Manejo del paciente con Mieloma de alto riesgo**

---

**Dr. Antonio Cruz Díaz**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

Si bien no existe una definición estándar para mieloma de alto riesgo (HR) se considera como tal a un subgrupo de pacientes que presentan una supervivencia global (OS) menor 24-36 meses (ultra alto riesgo) o 36- 60m (alto riesgo), pese al uso de nuevas terapias. Su diagnóstico puede ser difícil debido a los múltiples factores pronósticos descritos; no solo reconocidos por presentar R-ISS3, si no por nuevos sistemas de estadiaje como el mSMART (con +1q/Amp1q, TP53mut, CEP y PhaseS elevada) o los nuevos R-ISS2, MASS y MPSS (que contemplan la genética multiHIT en un sistema sumatorio, o la trombocitopenia). Estos van a permitir reclasificar el amplio grupo intermedio del R-ISS que engloba al 60% de los pacientes, incluidos casos con del17p o TP53mut-bi. También se considera HR la enfermedad extramedular (EMD) ósea o visceral, de peor pronóstico, o la presencia de células tumorales circulantes en sangre periférica (CTCs) con niveles >2% (incluso > 0.07%). Pese a todos los factores descritos al diagnóstico, hasta el 30% no presenta alteraciones de HR; debe reconocerse el alto riesgo funcional de los pacientes que presentan refractariedad primaria o recaída precoz antes de 24m (en estrategias de trasplante y mantenimiento) o de los 18m (sin trasplante).

Con respecto a su manejo, el nivel de evidencia es menor debido a su definición heterogénea entre los diferentes en-

sayos y que habitualmente constituyen un subgrupo menor de los mismos (aproximadamente 10-20% de la población). Independientemente del tratamiento administrado, se ha comunicado que alcanzar enfermedad mínima residual negativa (EMR) de al menos <10-5 puede mitigar el impacto pronóstico adverso del HR. Los HR candidatos a trasplante y 1 alteración citogenética de riesgo que son tratados con cuatripletos pueden alcanzar OS superponible al riesgo estándar, si bien los resultados en ultra alto riesgo y multiHIT son subóptimos (GRIFFIN, MASTER). Los diferentes regímenes en cuatripletos publicados presentan una EMR previo al mantenimiento entre el 44 al 68% en HR (GRIFFIN, PERSEUS, CASSIOPEIA, GMMGHD7). Dada la importancia de la EMR en este subgrupo, se están desarrollando estrategias con cuatripletos guiadas por EMR (MASTER, MIDAS). En no candidatos el nivel de evidencia es menor aún, con opciones limitadas por fragilidad y comorbilidad; presentan peor pronóstico que los candidatos. En ALCYONE y MAIA los HR han representado en torno al 15% de la población, con hazard ratio con respecto al riesgo estándar para PFS de 0.78 vs 0.39 y 0.85 vs 0.49, respectivamente. Son necesarias estrategias que permitan adaptar el uso de cuatripletos en esta población. En el escenario más allá de la primera línea la inmunoterapia con CAR-T o biospecíficos presenta resultados prometedores.

Moderador:

**Dr. Sebastián Garzón López**

*Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz*

**Viernes, 4 de octubre - MESA 5:**

## **MANEJO ACTUAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE. NOVEDAD EN LA PRIMERA LÍNEA Y EN LA RECAÍDA**

**Tratamiento primera línea en Mieloma Múltiple (MM)  
en pacientes candidatos y no candidatos a trasplante  
autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)**

---

**Dra. Elena Morales Muñoz**

*Hospital Xanit Internacional. Benalmádena*

En el momento que iniciamos un tratamiento para MM, debemos tener en cuenta que esta enfermedad sigue siendo incurable.

Hasta finales del siglo XX, el tratamiento se basaba en el uso de alquilantes (melfalán) junto con esteroides, alcanzando una supervivencia en torno a los 3 años.

Sin embargo, en lo que llevamos de siglo XXI hemos incorporado nuevos agentes con diferente mecanismo de acción (inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, biespecíficos...) que ha modificado totalmente la visión de esta enfermedad, logrando incrementar el tiempo hasta progresión, el porcentaje de RC, la SLP y la SG.

En pacientes en primera línea, el objetivo terapéutico es lograr una respuesta duradera desde el inicio, intentando obtener una EMR negativa, lo que hace prioritario elegir combinaciones óptimas, ya que la calidad, profundidad y duración de la misma, va disminuyendo a lo largo de las sucesivas líneas, con la entrada en este escenario de la aparición de refractariedades a fármacos.

Por otro lado, debemos plantearnos con otra visión la elección y definición de qué paciente es o no candidato a TAPH, ya que, a pesar de la estratificación clásica por edad, debemos introducir escalas de fragilidad donde realmente incluyamos a pacientes reales que potencialmente son candidatos.

Es fundamental por tanto tener en cuenta las características del paciente (fragilidad, edad, comorbilidades y reserva medular), y otras consideraciones como accesibilidad a fármacos, facilidad de acceso al hospital, comodidad de administración y valoración de inclusión del paciente en ensayo clínico si está disponible.

### ¿EN QUÉ PACIENTES INICIAMOS TRATAMIENTO?

–Sólo en pacientes con criterios de enfermedad activa con indicación de inicio de tratamiento (presencia de uno de los criterios del IMWG (daño orgánico atribuible al mieloma [CRAB] o al menos uno de los marcadores definitivos de enfermedad activa en ausencia de CRAB)

–Los pacientes con MM smoldering de alto riesgo, podrían beneficiarse de un tratamiento precoz (valorar siempre ensayo clínico)

### TRATAMIENTO PACIENTE CANDIDATO

El planteamiento del tratamiento consta de varias fases:

–INDUCCIÓN: consta habitualmente entre 4-6 ciclos

El objetivo de esta parte de la terapia es un control rápido de la enfermedad y conseguir la mayor profundidad de respuesta, idealmente la respuesta completa estricta (RCs) con EMR negativa. Se recomienda priorizar esquemas que incluyan 4 fármacos (inhibidor del proteasoma (IP), un inmunomodulador (IMiD), un anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD38 y dexametasona).

–TAPH: la recolección de progenitores se realizará tras el tercer o cuarto ciclo de inducción, especialmente si el esquema incluye lenalidomida.

El acondicionamiento sigue siendo melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>, teniendo en cuenta reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal (normalmente dosis de 140 mg/m<sup>2</sup>).

–CONSOLIDACIÓN: tratamiento intensivo y limitado (2-4 ciclos) que nos permita incrementar las respuestas profundas después del TAPH. Se basa en ciclos similares a la inducción. No se considera estándar de tratamiento.

–MANTENIMIENTO: tratamiento prolongado en el tiempo/ indefinido con el objetivo de alargar la duración de la respuesta profunda. Se debe mantener hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Aún no hay evidencia suficiente como para recomendar la discontinuación de forma generalizada. Así como tampoco se recomienda modificar el esquema de tratamiento según la profundidad de respuesta / EMR.

### ALOTRASPLANTE

Existe un subgrupo de pacientes triple-refractarios a la terapia de primera línea, con MM primario refractario, o bien que presentan recaídas precoces a terapia de primera o de segunda línea, incluido el autotrasplante (TAPH), con recaídas agresivas funcionales, que presentan unos resultados sombríos a





Moderador:

**Dr. Sebastián Garzón López**

*Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz*

**Viernes, 4 de octubre - MESA 5:**

## **MANEJO ACTUAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE. NOVEDAD EN LA PRIMERA LÍNEA Y EN LA RECAÍDA**

---

**Tratamiento en los pacientes en recaída o refractarios**

**Dra. Esther Clavero Sánchez**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

El tratamiento se debe iniciar o en los pacientes con Progresión Clínica o Progresión Significativa de la Paraproteína. Los pacientes con Recaída Biológica (MMBR) se pueden beneficiar del inicio de tratamiento de forma precoz, sobre todo si la enfermedad fue agresiva al diagnóstico.

- La mejor opción para estos pacientes es su inclusión en un ensayo clínico.

- Es esencial realizar un tratamiento de soporte adecuado

Se aconseja individualizar el tratamiento dependiendo de:

### I. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

- A) Edad.
- B) Comorbilidades.
- C) Reserva medular

### II. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS PREVIOS EMPLEADOS

- A) Tipo de tratamiento utilizado(-s) previamente
  1. Refractoriedad a lenalidomida y/o antiCD38.
  2. Consideración especial –por el mal pronóstico– en pacientes triple-refractarios (lenalidomida, IP y AcMo\_anti-CD38).
- B) Toxicidad: tipo, grado y toxicidad residual.
- C) Profundidad y duración de la respuesta (-s) obtenidas con los tratamientos previos.

### III. OTRAS CONSIDERACIONES

- A) Disponibilidad de fármacos.
- B) Facilidad de acceso al hospital.
- C) Conveniencia de administración

## COMBINACIONES BASADAS EN IMIDS

### I. LENALIDOMIDA

*Recomendamos emplear combinaciones triples basadas en LenDex porque han mostrado mayor eficacia que LenDex (en biterapia).*

- Rd + Daratumumab (DRd) es superior a Rd en SLP y SG (I-A). La mediana de SLP en 1ª Recaída es de 53,3m (rama

DRd), se prioriza este tratamiento en los pacientes sensibles a Lenalidomida.

- Rd + Carfilzomib (KRd) superior a Rd en SLP y SG (I-A).

*Estos esquemas triples están indicados en MMRR que haya recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.*

- Rd (MM009-MM010) fue superior a Dex a altas dosis (en casos seleccionados en que no se considere indicado un tratamiento triple).

### II. POMALIDOMIDA

- La combinación con DEX (PomDex) fue superior a DEX a altas dosis (I-A).
  - MMRR con 2 tratamientos previos (inc LEN y BORT) y progresión al último tratamiento empleado.

*Recomendamos emplear combinaciones triples basadas en PomDex porque han mostrado mayor eficacia que PomDex en biterapia.*

- PomDex + Bortezomib (PVd): superior a VelDex en SLP.

**Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

- PomDex + Ciclofosfamida (Pocydex\*) superior a PomDex en SLP

- Pomdex + Isatuximab (IsaPD) superior a PomDex en SLP y SG.

**Indicación:** MMRR tras 2 líneas previas, con exposición a IPs y LEN, y refractarios a la última línea.

- Pomdex + Daratumumab (DPd): superior a PomDex en SLP.

**Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

## COMBINACIONES BASADAS EN INHIBIDORES DE PROTEASOMA (IP)

### I. BORTEZOMIB

*Recomendamos usar combinaciones triples basadas en Bt-zDex porque han mostrado mayor eficacia que BtzDex en biterapia.*

- BtzDex + Daratumumab (DVd): fue superior a Vd tanto en SLP como en SG (I-A). Indicación: MMRR que hayan recibido 1 línea de tratamiento previa.

- PomDex + Bortezomib fue superior a VelDex en SLP.

**Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

- Selinexor + Bortezomib : fue superior a VelDex.

**Indicación:** MMRR tras una línea previa.

- Otras opciones:

- PAD: BtzDex + Adriamicina Liposomal (casos seleccionados, p.ej pacientes con IR).
- BTZ en monoterapia o con DEX (Vd) fue superior a DEX a altas dosis (casos seleccionados en que no se considere indicado un tratamiento triple).

El retratamiento es posible si la respuesta a un tratamiento previo con BTZ fue duradera (>6-9m).

## II. CARFILZOMIB

- Carfilzomib + LenDex superior a Rd en SLP y SG (IA)

**Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.

- Carfilzomib + Dex superior a Vd en SLP y SG (IA).

**Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.

- Carfilzomib + Dex + Isatuximab superior a Kd en SLP (IA).

**Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.

- Carfilzomib + Dex + Daratumumab superior a Kd en SLP (IA). Indicación: pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.

- Carfilzomib + Dex + Ciclofosfamida (KyCyDex): sin diferencias respecto a Kd en SLP, aunque superior a Kd en refractarios a lenalidomida

## COMBINACIONES BASADAS EN ANTICUERPOS MONOCLONALES (ACMO)

### I. DARATUMUMAB (*administración s.c.*)

- Daratumumab + LenDex (DRd) superior a Rd en SLP y SG (I-A).

**Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1 línea de tratamiento previa.

- Daratumumab + BtzDex : superior a Vd en SLP y SG (I-A). Indicación: paciente con MMRR que haya recibido 1 línea de tratamiento previa.

- Pomdex + Daratumumab : superior a PomDex en SLP.

**Indicación:** MMRR tras una línea previa que incluya Len.

- Carfilzomib + Dex + Daratumumab superior a Kd en SLP (IA).

**Indicación:** pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.

- Daratumumab en monoterapia: beneficio en SLP y SG en pacientes de MM pretratados (I-A). Indicación: paciente MMRR que haya recibido un IP y un IMID y que haya progresado al último tratamiento empleado.

### II. ISATUXIMAB (*administración i.v.*)

- Isatuximab + Pomdex (IsaPD) superior a PomDex en SLP.

**Indicación:** MMRR tras 2 líneas previas, con exposición a IPs y LEN, y refractarios a la última línea.

- Isatuximab + Carfilzomib + Dexametasona (IsaKd10) superior a Kd en SLP (IA). Indicación: pacientes con MMRR que hayan recibido 1 línea previa.

## PACIENTES REFRACTARIOS

### 1. Doblemente expuestos y/o refractarios (IP + IMID)

- Recomendamos su inclusión en un ensayo clínico.
- Los pacientes deben ser valorados individualmente.
- Tratamientos basados en IsaKd, IsaPd, DKd o DPd.

2. Triple expuesto y/o triple-refractarios (IP + IMiD + AcMo\_antiCD38)
- La SLP y SG de los pacientes con MM cuando la enfermedad se hace refractaria a IP, IMiDs y AcMo antiCD38 es inferior a 5 meses y un año, respectivamente.
  - Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.
  - Se necesitan nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes. Los fármacos inmunoterápicos dirigidos frente a BCMA tienen mayor desarrollo clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. POLLUX: Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020 Jan 30; <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0711-6>
2. ASPIRE: Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal411321>
3. OPTIMISM: Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781-94. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
4. POCYDEX: Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016 May 26;127(21):2561-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518>
5. ICARIA: Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2022 Mar 1;23(3):416-27. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00019-5)
6. APOLLO: Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jun 1;22(6):801-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
7. CASTOR Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *JCO*. 2022 Nov 22;JCO.21.02734. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734>
8. BOSTON: Richard S, Chari A, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. *Am J Hematol*. 2021 Sep 1;96(9):1120-1130. doi: 10.1002/ajh.26261.
9. ENDEAVOR: Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
10. IKEMA: Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2361-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
11. CANDOR: Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10245):186-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
12. KYCYDEX: Puertas B, González-Calle V, Sureda A, Moreno MJ, Oriol A, González ME et al. Randomized phase study of weekly carfilzomib 70mg/m2 and dexamethasone with or without cyclophosphamide in relapsed and/or refractory MM patients (GEM-KyCyDex). *Submitted for publication*.
13. SIRIUS: Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-60. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01120-4)
14. DREAMM-2. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):207-21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0) 72 73 guía mieloma 2023 v.5.1
15. MAJESTEC. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory

- Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 11;387(6):495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
16. MAGNETISM: Lesokhin AM, Arnulf B, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Tomasson MH, et al. Initial safety results for MagnetisMM-3: A phase 2 trial of elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) multiple myeloma (MM). *JCO*. 2022 Jun 1;40(16\_suppl):8006-8006. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.8006](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8006)
  17. CARTITUDE. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *JCO*. 2022 Jun 4;JCO.22.00842. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00842>
  18. KARMMMA. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):705-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850>
  19. ARI0002h: Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Español-Rego M, Rodríguez-Otero R, Reguera JL et al. ARI0002h, an academic BCMA-directed CAR-T Cell therapy with fractionated initial infusion and booster dose in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Submitted for publication.
  20. MONUMENTAL. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
  21. STORM. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 22;381(8):727-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455>
  22. HORIZON. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodríguez-Otero P, et al. HORIZON (OP-106) Investigators. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):757-767. doi: 10.1200/JCO.20.02259.

Moderadores:

**Dra. Magdalena Alcalá Peña**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Dr. Jesús González Oliveros**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

**Viernes, 4 de octubre - MESA 6:**

## **CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS GRANEL-GAMM 2024**

### **Caso 1: BELANTAMAB en pacientes tras 5 líneas de tratamiento**

---

**Dra. María del Mar Fernández Sánchez**

*Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

Mujer de 61 años con los siguientes antecedentes personales:

- Cáncer de mama en 2001 tratado con QT y RT y en respuesta completa.
- Taquicardia sinusal.
- Dislipemia.
- Retinosis pigmentaria. Agudeza visual 78% de campo visual perdido

En seguimiento desde 2011 por Traumatología por dolores óseos en aumento.

En 2015 se realiza un TAC de tórax por posible neumonía donde se confirman lesiones óseas de predominio lítico. Se realiza biopsia y aspirado medular en junio de 2015 con diagnóstico de Mieloma Múltiple CD38+ IgGLambda ISS3 del17p con un 66% de células plasmáticas.

La paciente presentaba un ECOG al diagnóstico de 2.

Analítica al diagnóstico

- HG: Hb 9.3; Leucos 2480 (PMN 1400 // Linfos 580); Plaquetas 161000
- BQ: Glucosa 95; Urea 27; Cr 0.85; Urico 2.7; PT 6.1; BRBT 0.64; GOT 384; GPT 391; GGT 165; FA 282; LDH 357; Iones Normales; Fe 72; Ferritina 1304.3; PCR 99.8 mg/L
- IgG 3787 IgA 34 IgM 29,
- CM 2.71 g/dL con pico monoclonal IgG Lambda.
- Proteinuria Bences Jones:negativa.
- Cadenas en orina Kappa < 1.85; Lambda <5
- Cadenas libres en suero: Kappa 5.56; Lambda 9162; K/L 0

La paciente entra en ensayo GEM2012MENOS65a y recibe 6 ciclos de VRdGEM y trasplante autólogo (TASPE) en 2016 y reevaluación con respuesta completa (RC) morfológica, RC por inmunofenotipo y sin componente monoclonal en el proteinograma. Durante este tratamiento presenta como efecto adverso polineuropatía sensitiva distal grado II en miembros inferiores pero su ECOG mejora disminuyendo los dolores óseos y aumentando su actividad diaria.

Tras dos ciclos de consolidación VRd se realiza PET-TAC de reevaluación con respuesta parcial.

En noviembre de 2016 entra en el ensayo GEM2014 rama A y recibe 8 ciclos con RC estricta, aunque PET-TAC similar al del inicio. Sale del ensayo por trombopenia severa pero en ese momento tiene RC morfológica y EMR negativa en reevaluación.

Como 3ª línea recibe tratamiento con daratumumab (finales 2017) en monoterapia del que se administran 4 ciclos con RC morfológica, EMR negativa, pero PET-TAC con progresión ósea por lo que inicia 4ª línea con esquema KRD en febrero de 2018.

En el 3er ciclo KRD se tiene que reducir dosis de lenalidomida 25mg a 15mg y en el 6o ciclo, ante persistencia de trombopenia grado 3 y neutropenia grado 3, se reduce a 10 mg. En PET-TAC de reevaluación tras 8 ciclos de KRD se mantiene igual(- enfermedad osea estable) Y EN PAMO en RC morfológica.

Se retira KRD tras 14 ciclos por cardiotoxicidad (FA y edematización) y se mantiene en abstención terapéutica ante componente M negativo y RC morfológica y por IF.

En noviembre de 2019, tras 10 ciclos de KRD se realiza PAMO con FISH positivo para del20q y con RC morfológica.

Tras esto, se mantiene en abstención terapéutica hasta septiembre de 2020 por PET-TAC con recaída radiológica por lo que se decide 5ª línea con POCYDEX. Recibe solo dos ciclos y se suspende por toxicidad y edematización facial y de MMII.

Se cambia a 6ª línea con Belantamab en febrero de 2021 y recibe tratamiento hasta fecha de hoy. Ha recibido un total de 37 ciclos. Como complicaciones ha presentado alteraciones corneales epiteliales y microquistes periféricos grado 3 que ha retrasado algún ciclo y reducción de dosis (131mg-->65mg) pero sin necesidad de suspensión. Trombopenia grado 2 que también ha requerido ajuste de dosis.

Actualmente recibe Belantamab a dosis de 99mg (75%). En PET-TAC de reevaluación tras 35 ciclos se encuentra en enfermedad metabólica estable. RC morfológica y ausencia de componente monoclonal. Actualmente buen estado general, ECOG 1, con control de cifras de hemograma y mejoría de clínica corneal.

La supervivencia libre de progresión de esta paciente es hasta día de hoy de 43 meses (3 años y 7 meses).

Moderadores:

**Dra. Magdalena Alcalá Peña**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Dr. Jesús González Oliveros**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

Viernes, 4 de octubre - MESA 5:

## CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS GRANEL-GAMM 2024

### Caso 2: Mieloma Macrofocal, un subtipo clínico infrecuente de Mieloma Múltiple

---

**Dra. Esther Ortega Vida**

*Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz*



## CASO CLÍNICO

Paciente de 48 años de edad, sin grandes antecedentes personales de interés (únicamente colesterolemia primaria en tratamiento con simvastatina). Comienza en febrero de 2024 con dolor costal inespecífico, aparentemente de características mecánicas. Ante la persistencia del dolor se realiza en el mes de abril un TC de tórax en una clínica privada en el que se objetivan lesiones osteolíticas en vertebrales cervicales, dorsales, lumbares, costillas, escápulas, clavículas y esternón, fractura patológica en 5° y 6° arco costal derecho y fracturas agudas en 6°, 7° y 8° arcos izquierdos, junto con una gran lesión osteolítica en cuerpo vertebral D12 que condiciona invasión cercana al 50% de canal medular. Es derivado entonces a urgencias de nuestro hospital e ingresa en Medicina Interna para estudio, solicitándose analítica de protocolo, BodyTC y PAMO.

A su ingreso, los datos analíticos de interés son los siguientes:

–Bioquímica: Glucosa 184 mg/dL, Creatinina 0.69 mg/dL, **Proteínas totales 9.9 g/dL**, Albúmina 4.2 g/dL, Bilirrubina total 0.32 mg/dL, Alanina transaminasa (GPT) 28 U/L, Gamma glutamiltransferasa (GGT) 13 U/L, Lactato deshidrogenasa (LDH) 231 U/L, Sodio 133 mEq/L Sodio 135 mEq/L, Potasio 3.9 mEq/L, Calcio 9.3 mg/dL

–Hemograma: **Hemoglobina 12.9 g/dL**, Leucocitos  $9.76 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Plaquetas  $299 \times 10^3/\mu\text{l}$

–Inmunoglobulinas: **Ig G 4288 mg/dL**, Ig A 129 mg/dL, Ig M 46 mg/dL

–Componente monoclonal: Se detecta Componente Monoclonal IgG Kappa. Componente M (cuantificación) **2.51 g/dL**, Cadenas kappa libres (suero) **45.20 mg/dL**, Cadenas lambda libres (suero) 1.37 mg/dL, Cadenas kappa libres/Cadenas lambda libres **32.99 ratio**, Beta-2Microglobulina **2.65 mg/L**

–Proteína de Bence-Jones (orina 24h) Se detecta proteína de Bence-Jones tipo Kappa. Cadenas ligeras totales Kappa en orina 2.11 mg/dL = **0.06 g/24h**

En el bodyTC realizado se observan múltiples lesiones líticas en prácticamente la totalidad de huesos incluidos en el estudio (cráneo, vertebrales cervicales, dorsales, lumbares, arcos costales, sacro, iliacos, isquio y ramas pubianas, ambos femu-

res) con erosiones de corticales y aumento de partes blandas de mayor tamaño a nivel de D12 donde se observa importante invasión posterior del canal medular.

Se realiza un primer aspirado de médula ósea, con adecuada representación de las tres series, en el que la celularidad plasmática, aunque de rasgos patológicos (binuclearidad, microcitosis), supone <1% del conteo celular por citomorfología. Por citometría se detecta 0.1% de eventos compatibles con plasmáticas, de las cuales el 27% son de fenotipo atípico/patológico (CD38++ de intensidad inferior a las células plasmáticas sanas, CD138+, CD19-, CD45+, CD117+, CD81- y CD56++).

Ante la alta sospecha de que se tratase de un mieloma múltiple, por los hallazgos analíticos y las imágenes del BodyTC, se repitió un segundo aspirado junto con biopsia de médula ósea. Nuevamente este aspirado mostró <1% de células plasmáticas. Por su parte, en la biopsia de médula ósea se evidenció un agregado intersticial de tamaño mediano constituido por células de hábito histiocitoide mononucleadas en su mayor parte y multinucleadas de tipo osteoclasto-like sin evidencia de atipia nuclear franca ni eosinófilos acompañantes. No se identificaron agregados francos de células plasmáticas, aunque con estudio inmunohistoquímico CD38 y CD138 se observan dos o tres agregados positivos de pequeño tamaño. El estudio de monoclonalidad para cadenas ligeras Kappa y Lambda resultó no concluyente. El estudio inmunohistoquímico CKAE1/AE3 (carcinoma), CD117 (c-Kit) (mastocitosis), vimentina, p63 y p40 fueron negativo.

Ante la imposibilidad de confirmar el diagnóstico de mieloma múltiple, al no disponer de una infiltración > 10% por células plasmáticas patológicas en biopsia de médula ósea, se decidió realizar una BAG de la lesión lítica y de partes blandas a nivel de D12, donde existía invasión del canal medular. Este tejido sí evidenció una proliferación difusa de células plasmáticas incluidas en un estroma fibroso intensamente vascularizado, con predominio de células plasmáticas maduras y muy ocasionalmente plasmablastos. El estudio inmunohistoquímico resultó CD20-, CD79A+, CD38+, CD138+, kappa+, lambda-. El

diagnóstico histológico final de la pieza fue el de neoplasia de células plasmáticas compatible con plasmocitoma/mieloma.

Finalmente, tras disponer de toda la información anteriormente descrita, pudimos concluir que el paciente presentaba un mieloma múltiple macrofocal, un subtipo clínico poco frecuente de MM. Actualmente nuestro paciente forma parte del ensayo GEM21, Rama A, habiendo recibido un total de 4 ciclo y estando a la espera de someterse a trasplante autólogo.

## DISCUSIÓN

El mieloma múltiple macrofocal (MFMM) es un subtipo poco frecuente de mieloma que suele presentarse en pacientes jóvenes y se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones líticas y la escasa infiltración de la médula ósea (<10/20% de células plasmáticas según las fuentes consultadas), junto con la ausencia de anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia. En el momento de su presentación, el MFMM constituye una entidad patológica distinta, que suele tener una carga tumoral baja y un pronóstico favorable, si bien las evidencias de las que disponemos son limitadas.

La bibliografía disponible en la actualidad se basa en 4 estudios:

- Katodritou y colaboradores llevaron a cabo un estudio del Grupo de trabajo colaborativo greco-israelí sobre el mieloma. En él, identificaron 140 pacientes con MFMM, de un total de 4650 pacientes con mieloma múltiple (3%). Estudiaron sus características demográficas, citogenética, carga tumoral, tratamientos recibidos, supervivencia... y concluyeron que los pacientes con MFMM presentan con menor frecuencia características pronósticas adversas y logran excelentes respuestas y una SG prolongada, especialmente cuando se tratan con terapias basadas en IP. La SLP y la SG fueron de 46 meses (IC del 95%: 40-52) y 129 meses (IC del 95%: 79-178) respectivamente, ambos en comparación con los pacientes típicos de MM tratados durante el mismo periodo con terapias similares ( $p < 0,001$ ).

- Por su parte, Wenqiang y colaboradores identificaron 46 pacientes con MMFM entre 791 pacientes con mieloma (5,8%) diagnosticados en su hospital entre enero de 2013 y diciembre de 2019. En el mismo periodo con las mismas terapias, otros 92 pacientes con mieloma típico fueron seleccionados como el grupo de control. La mediana de SLP en los grupos de estudio y control fue de 77,5 frente a 39,8 meses respectivamente ( $p < 0,05$ ). La SG de los pacientes con MFMM fue significativamente mayor que la de los pacientes con mieloma típico durante el mismo periodo con terapias similares (no alcanzada vs 68,2m,  $p < 0,05$ ).

- Rasche y colaboradores reunieron 279 pacientes que cumplían criterios de MMFM. De ellos, 56 pacientes fueron en el diagnóstico inicial, 48 en la reestadificación tras el tratamiento de primera línea, y 175 en el momento de la recaída. Estudiaron el comportamiento de esta entidad en cada una de esas fases y concluyeron que la SLP y la supervivencia global SG fueron significativamente mayores en el grupo de MMFM ( $P = 0,01$  y  $0,04$  para SLP y SG, respectivamente) frente a un grupo control de MM emparejado.

- Por último, Jianling y colaboradores identificaron 49 pacientes con MMFM entre 1000 pacientes con mieloma (4,9%). Sus conclusiones son similares a las de estudios previos, con una mediana de SLP del MMFM significativamente superior a la del MM típico (41 frente a 23 meses, respectivamente;  $P = 0,001$ ), y una mediana de SG también superior en el MFMM (no alcanzada frente a 61 meses;  $P = 0,004$ ).

En conclusión, el mieloma múltiple macrofocal es un subgrupo particular de MM con múltiples lesiones óseas, menor carga tumoral, y mayor supervivencia respecto al mieloma múltiple sintomático típico. Debemos sospechar esta entidad en pacientes en los que se detectan lesiones osteolíticas con una infiltración medular llamativamente escasa.

Moderadores:

**Dra. Magdalena Alcalá Peña**

*Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Dr. Jesús González Oliveros**

*Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería*

Viernes, 4 de octubre - MESA 5:

## **CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS COMPLEJOS GRANEL-GAMM 2024**

### **Caso 3: Macroglobulinemia de Waldenstrom con Amiloidosis al Cadenas Ligeras KAPPA asociada**

---

**Dra. Marina Conde Ausínra**

*Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

Paciente varón de 62 años de edad que ingresa a cargo de Nefrología por **síndrome nefrótico** con edematización periférica, hipoalbuminemia 1,8 gr/dl y proteinuria de alto rango 8.9 gr/24h.

Durante el ingreso se realiza estudio de extensión para diagnóstico etiológico de síndrome nefrótico con serología vírica negativa, autoinmunidad negativa y crioglobulinas positivas. En analítica, se objetiva una IgM 1289 mg/dl, se detecta por EEF e IF **componente monoclonal IgM kappa en suero de 0.77gr/dl** con ausencia de componente monoclonal en orina.

Se realiza estudio de médula ósea para despistaje de gammapatía monoclonal con presencia por morfología de **< 0.5% de células plasmáticas**, mediante citometría de flujo se observan <0.5% de células plasmáticas y destaca un 4% de linfocitos B maduros clonales kappa con el siguiente inmunofenotipo: CD38+, CD138+, CD56 -, CD19+, slg kappa+, lambda -. Mediante el estudio anatomopatológico de biopsia de médula ósea, se observa un **40% de infiltración intersticial y difusa** de celularidad linfoide B (CD20+ y CD79a+) de **hábito linfocítico y linfoplasmocitoide**, hallazgos compatibles con linfoma linfoplasmocítico. Se amplía estudio con citogenética y biología molecular objetivándose un cariotipo normal 46,XY [20] y **mutación de MYD88 positiva**.

A su vez, ante estos hallazgos y presencia de síndrome nefrótico, se solicita **biopsia de glándula salival** como despistaje de amiloidosis, sin objetivarse en ella depósito amiloide.

Sin embargo, por parte de Nefrología, realizan biopsia renal en la que mediante tinción de rojo congo, se observa bajo luz polarizada birrefringencia color verde manzana, con amiloide A negativo y positividad kappa en glomérulos, concluyendo así resultados compatibles con **amiloidosis AL tipo kappa**.

Con todo ello, el paciente presenta una **macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) (MYD88 positivo/CXCR4 negativo) con amiloidosis AL cadenas ligeras kappa asociada**. Se des-

carta mediante ecocardiograma, infiltración miocárdica, y en estudio de extensión por TAC no se aprecia lesiones.

Tras revisión bibliográfica y consultar con centro de referencia se decide ante la coexistencia de dos patologías como MW y amiloidosis la administración de un esquema que combinara agentes activos en ambas patologías. Se consensuó administración de **CyBorD+rituximab** por cuatro ciclos seguido de TASPE con inicio en Diciembre/23.

Actualmente, en reevaluación tras TASPE presenta una **VGPR** con >90% de reducción de nivel de IgM en suero (296mg/dl) con persistencia de IgM monoclonal kappa por EEF, RC en estudio de médula ósea con EMR negativa por IF y reducción de proteinuria >90%.

La amiloidosis es una enfermedad multisistémica compleja y rápidamente progresiva que requiere un diagnóstico precoz y adecuado enfoque terapéutico para prevenir el daño orgánico que aparece en fases avanzadas. **La amiloidosis de cadenas ligeras (AL)** está causada por fragmentos de cadenas ligeras monoclonales producidas por un clon de células B que adoptan un plegamiento anómalo, y por tanto puede desarrollarse en pacientes con gammopatías monoclonales. Por ello, hay que monitorizar su aparición mediante la historia clínica, la exploración física y estudio de biomarcadores. En la escasa literatura disponible, se describe que hasta un **7.5% de los pacientes con MW** desarrollan amiloidosis AL secundaria. El enfoque terapéutico en estos pacientes debe de establecerse, a diferencia de MW, con el objetivo **de erradicar la clona patológica** y por tanto la producción de cadenas ligeras patológicas. Las recomendaciones de tratamiento actuales están basadas, por la baja incidencia de estas patologías coexistentes, en revisiones de series de casos retrospectivos. Así, se establece el empleo de la mejor terapia disponible, en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, para MW seguido TASPE en pacientes candidatos.

Secretaría Técnica:



**triana congresos**

Pagés del Corro, 80 - 1ª planta - 41010 Sevilla  
T- 954 574240  
[congresos@viajestr triana.com](mailto:congresos@viajestr triana.com)