

MANEJO DEL MIELOMA MÚLTIPLE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Dr. Fernando Escalante
Servicio de Hematología
Hospital de León



27-29
NOV
2015

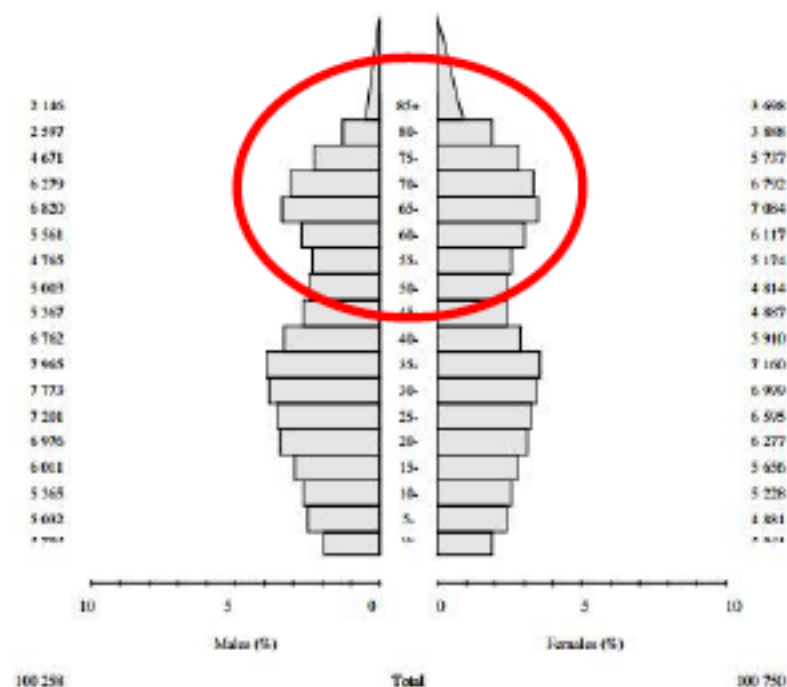
ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
Madrid



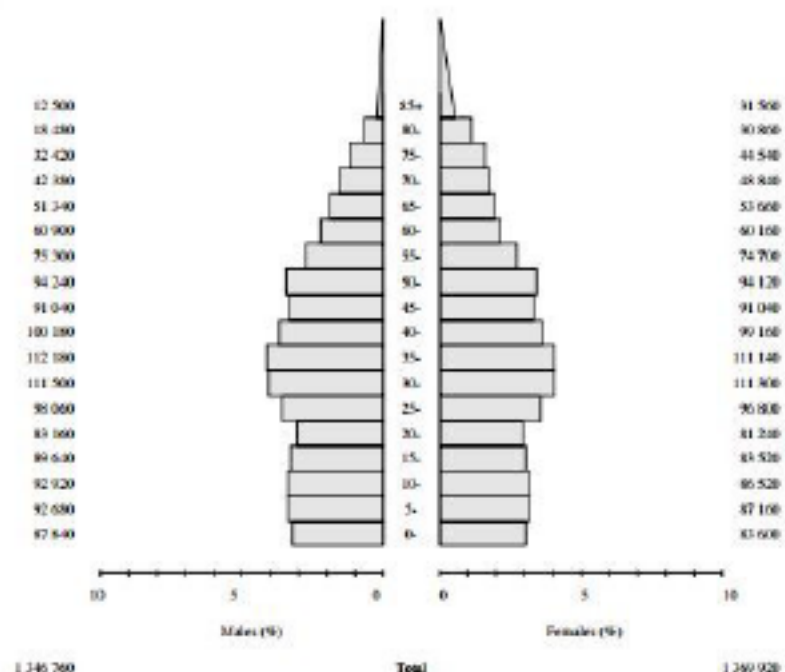
EPIDEMIOLOGIA

POBLACIONAL

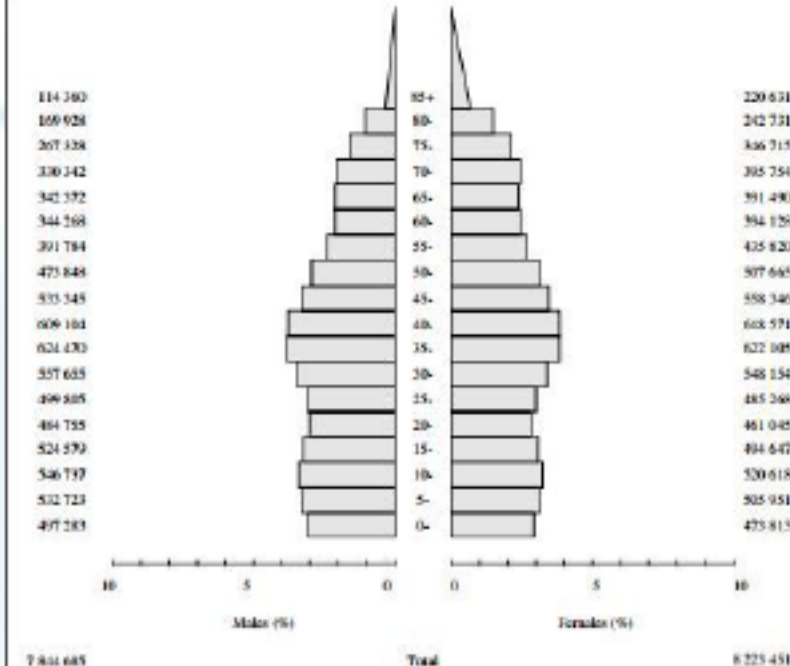
SPAIN, CUENCA (1998-2002)



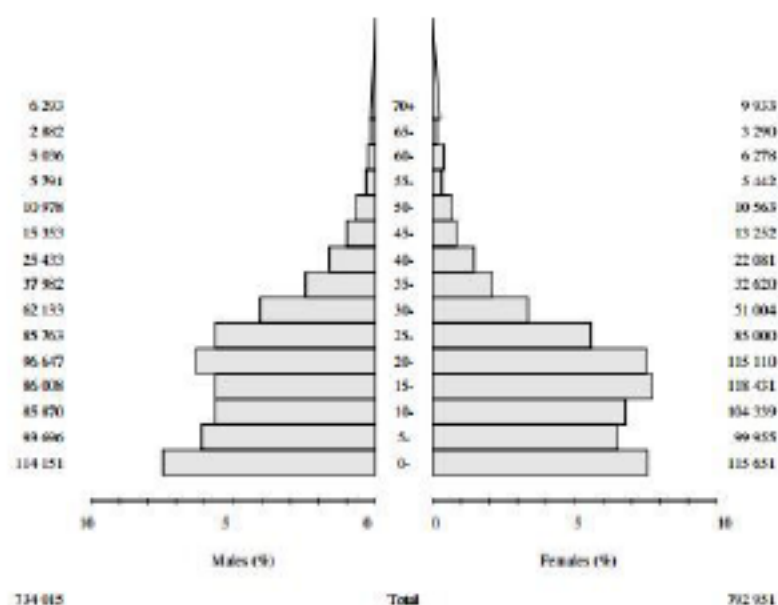
UK, ENGLAND, OXFORD REGION (1998-2002)



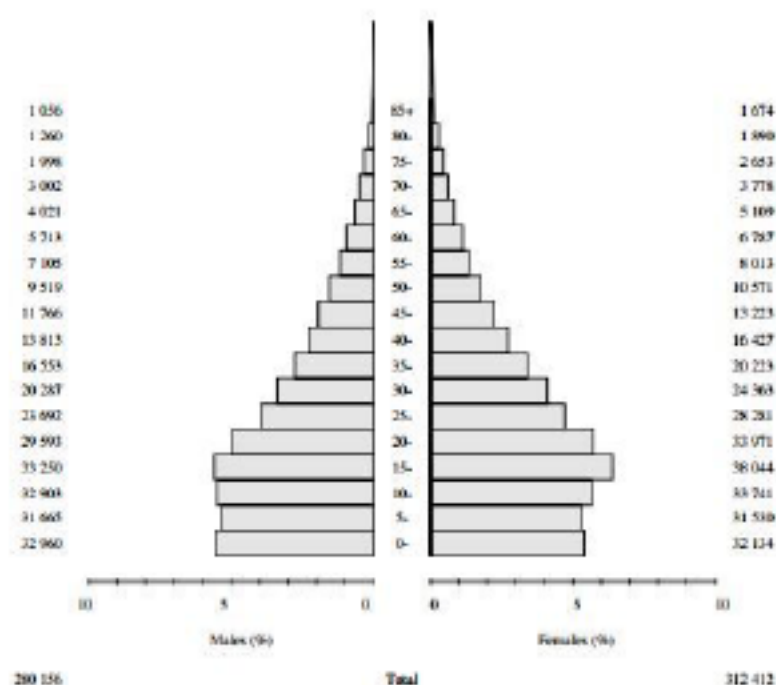
USA, FLORIDA (1998-2002)



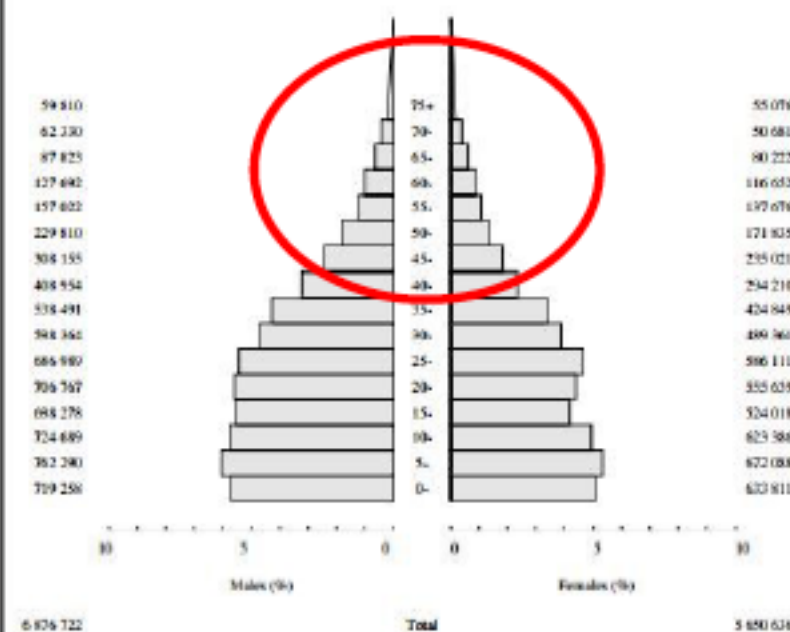
UGANDA, KYADONDO COUNTY (1998-2002)



PERU, TRUJILLO (1998-2002)



INDIA, NEW DELHI (1998-2002)



Realidad de nuestra Comunidad

ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA (2005)

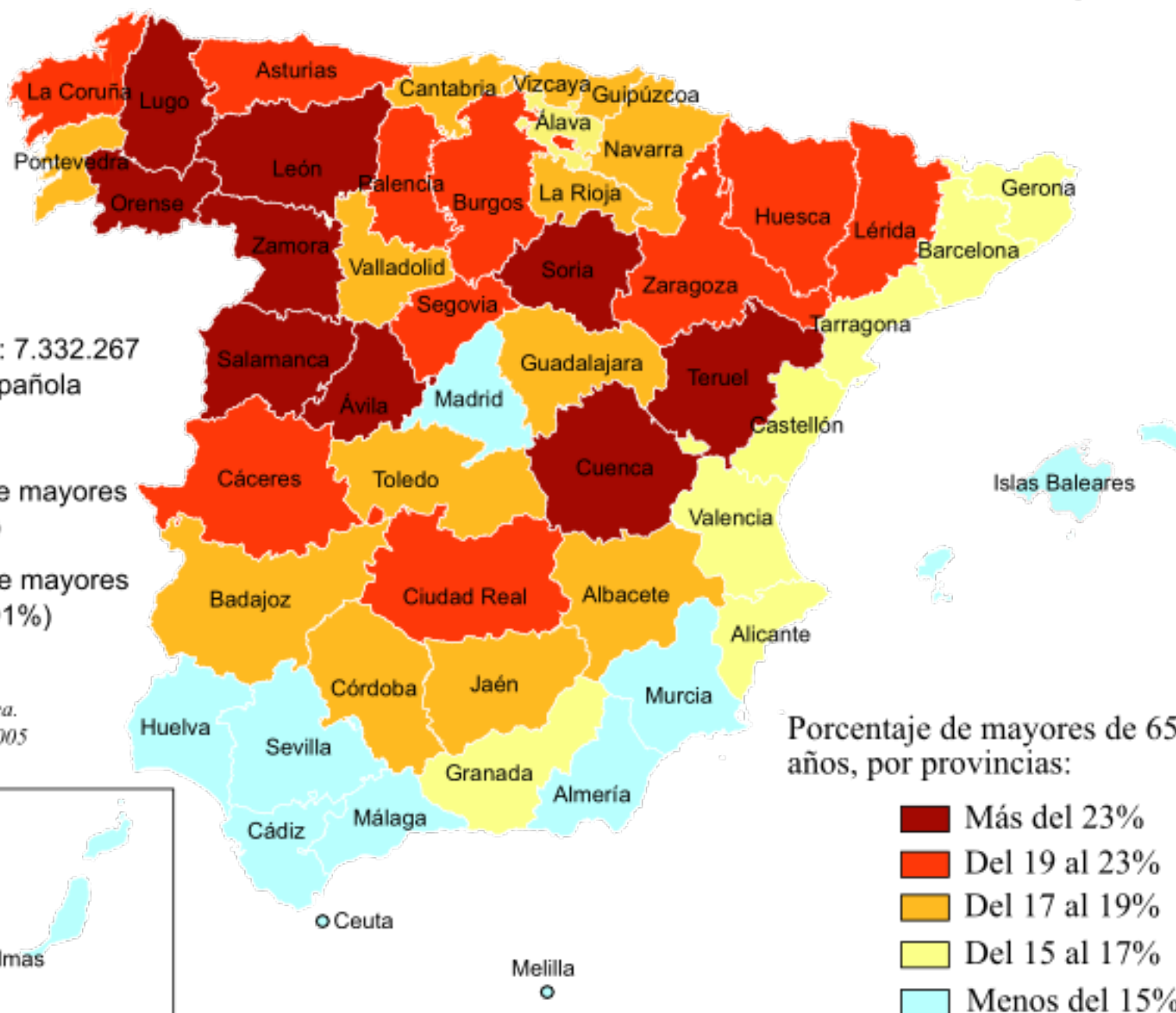
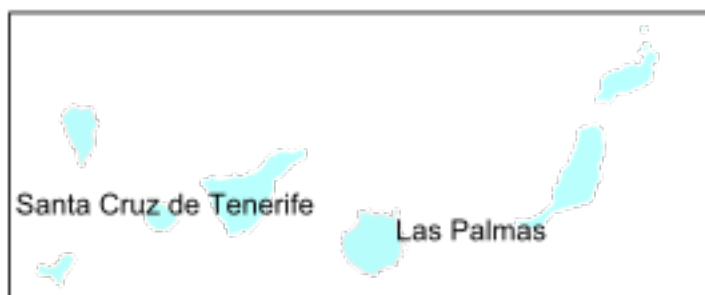
España. Año 2005

Población de más de 65 años: 7.332.267
Porcentaje de la población española
de más de 65 años: 16,62%

Mayor porcentaje provincial de mayores
de 65 años: Zamora (28,35%)

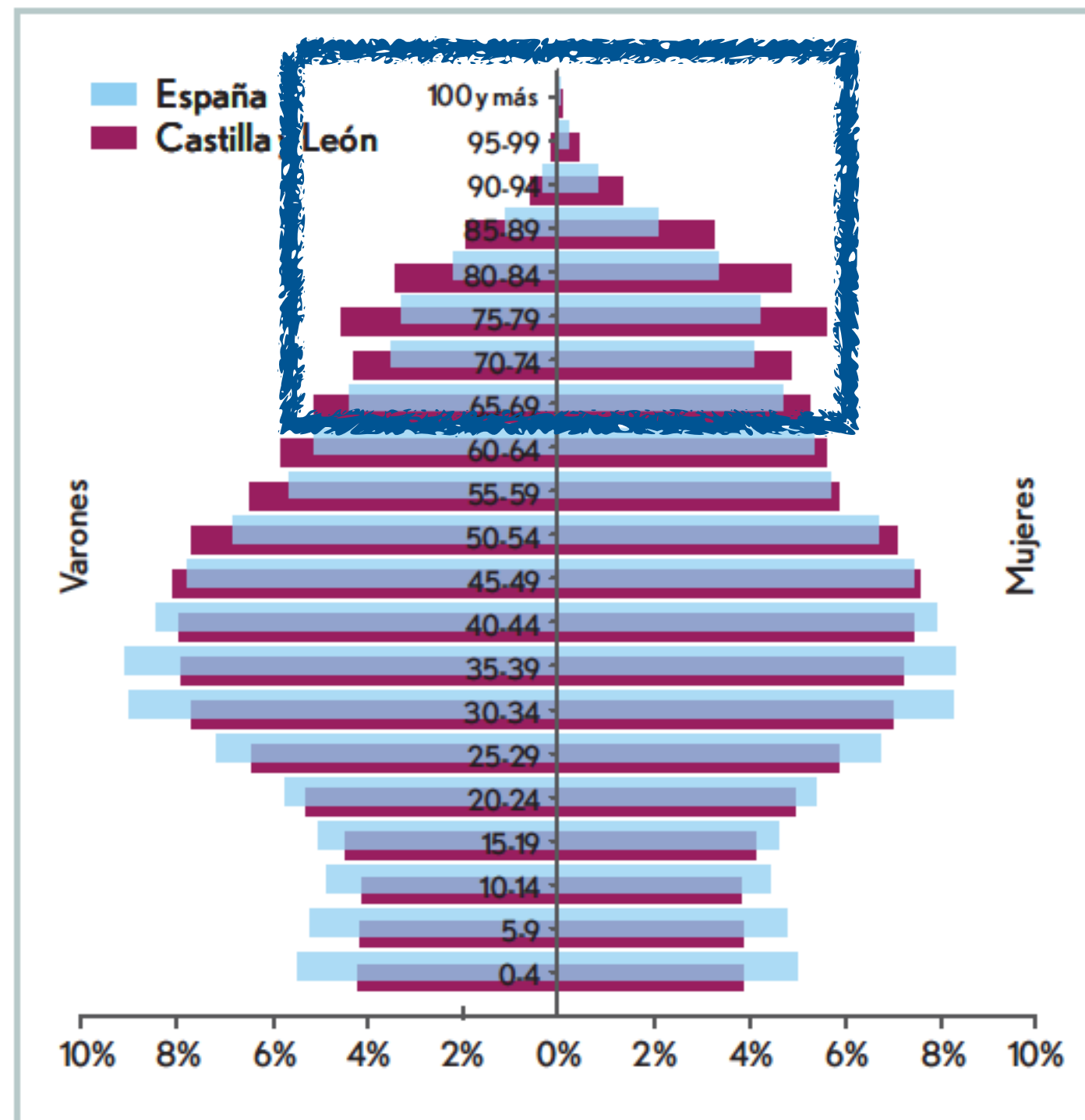
Menor porcentaje provincial de mayores
de 65 años: Las Palmas (10,91%)

*Fuente: Instituto Nacional de Estadística.
Datos según el censo a 1 de enero de 2005*



Realidad de nuestra Comunidad

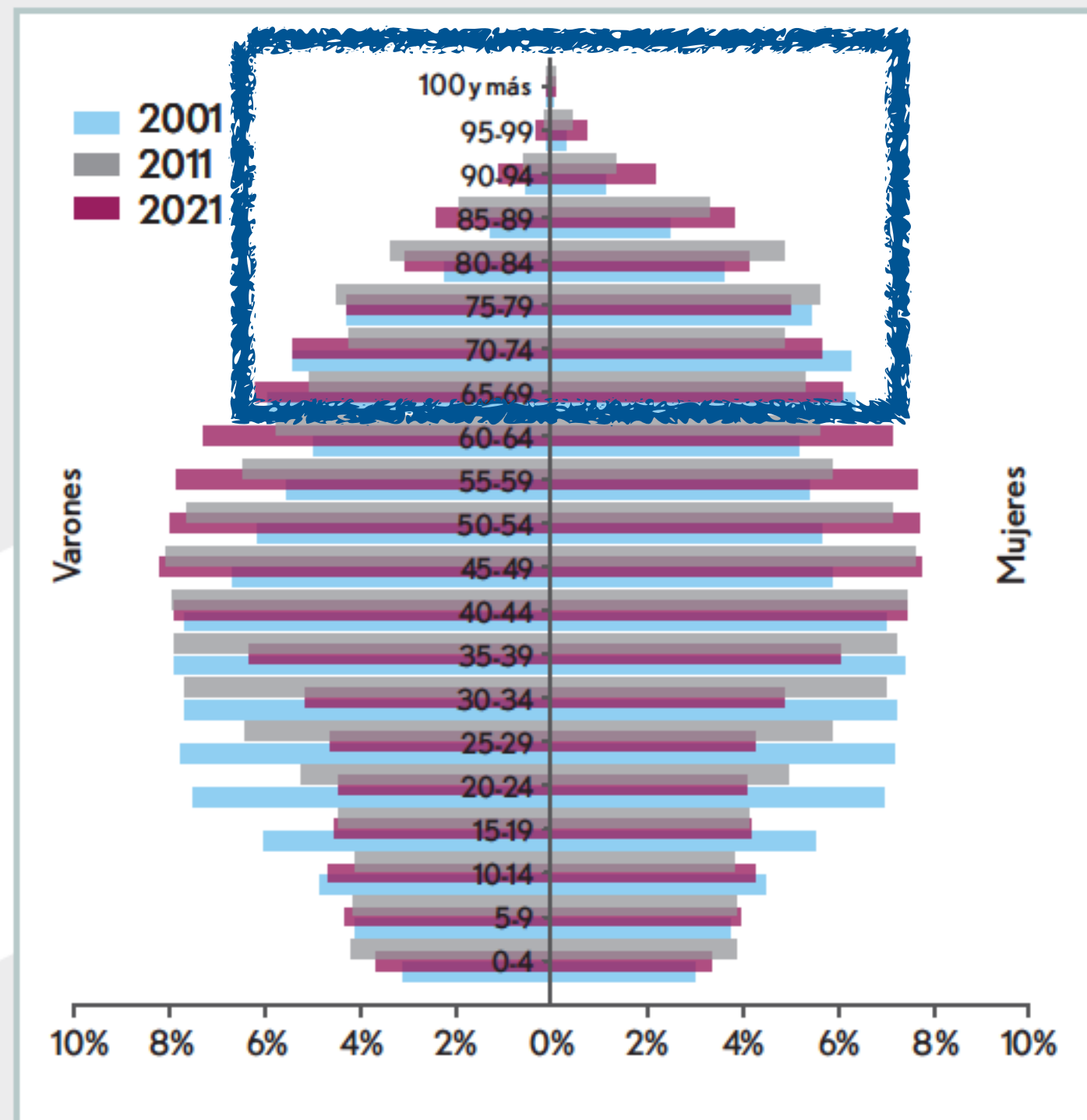
Figura 2.1. Pirámide de población España - Castilla y León 2011



Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Realidad de nuestra Comunidad

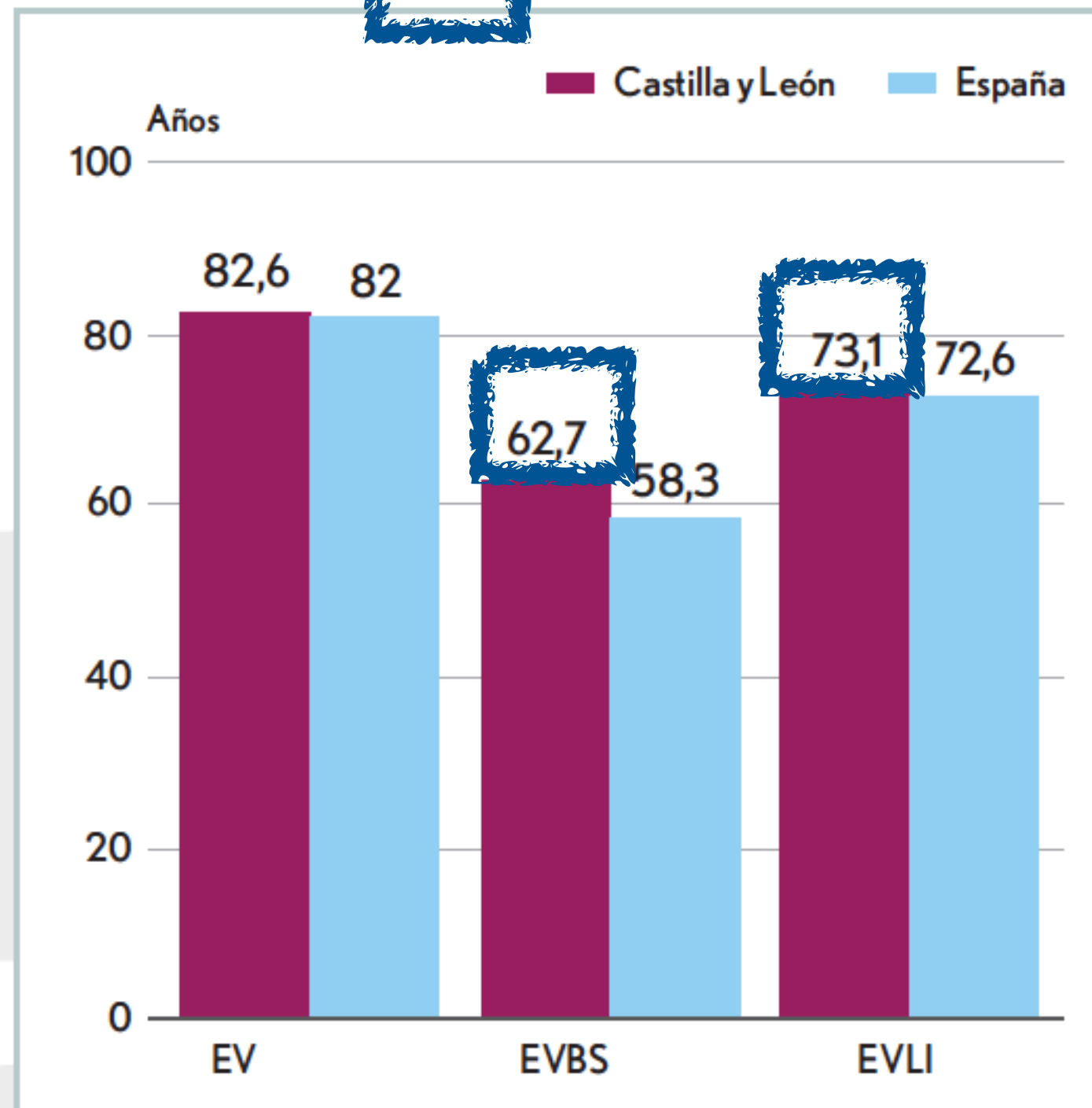
Figura 2.2. Evolución pirámide de población Castilla y León 2001-2011-2021



Fuente: Instituto Nacional de Estadística

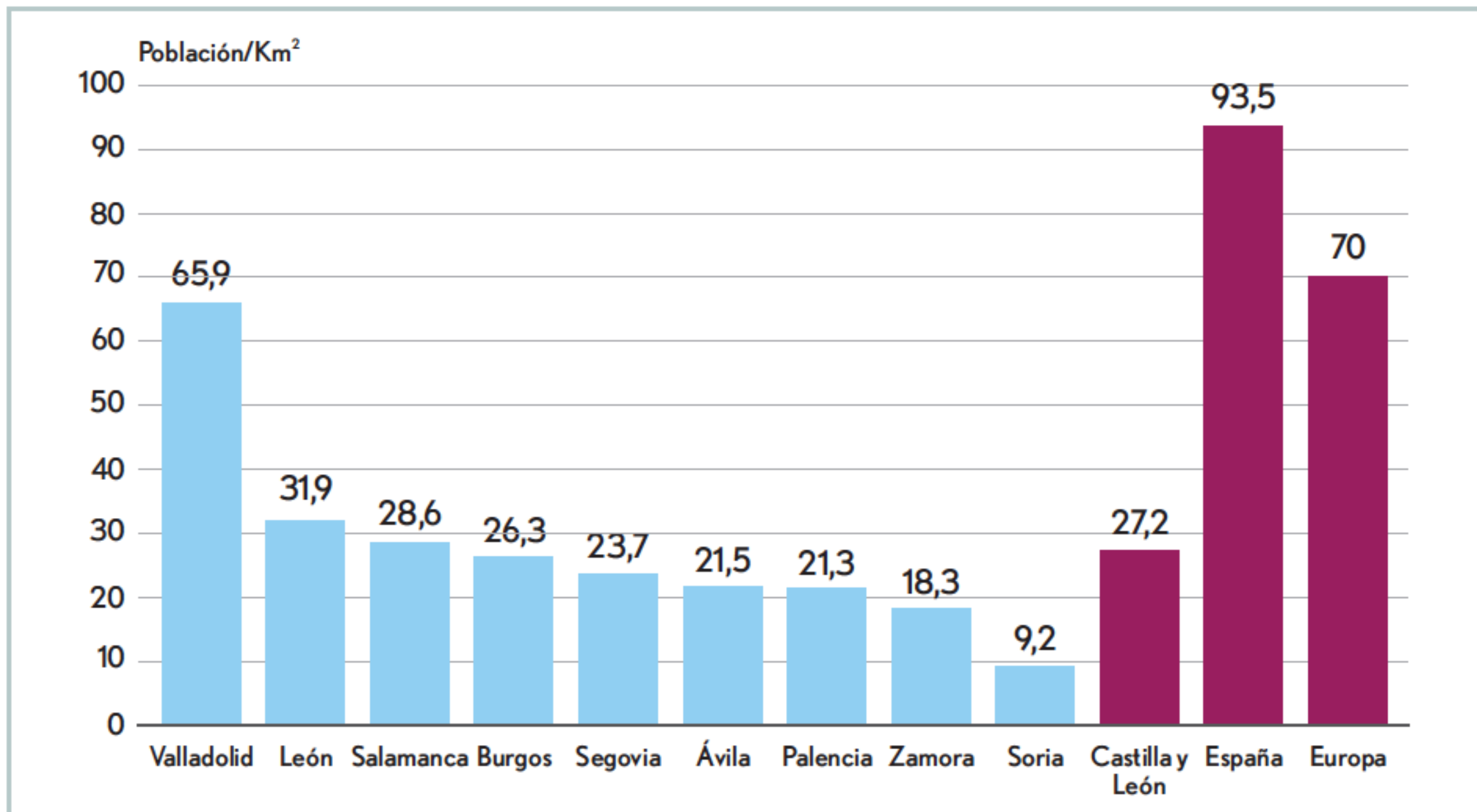
Realidad de nuestra Comunidad

Figura 2.3. Esperanza de Vida (EV), Esperanza de Vida en Buena Salud (EVBS) y Esperanza de Vida Libre de Incapacidad (EVLI)



Realidad de nuestra Comunidad

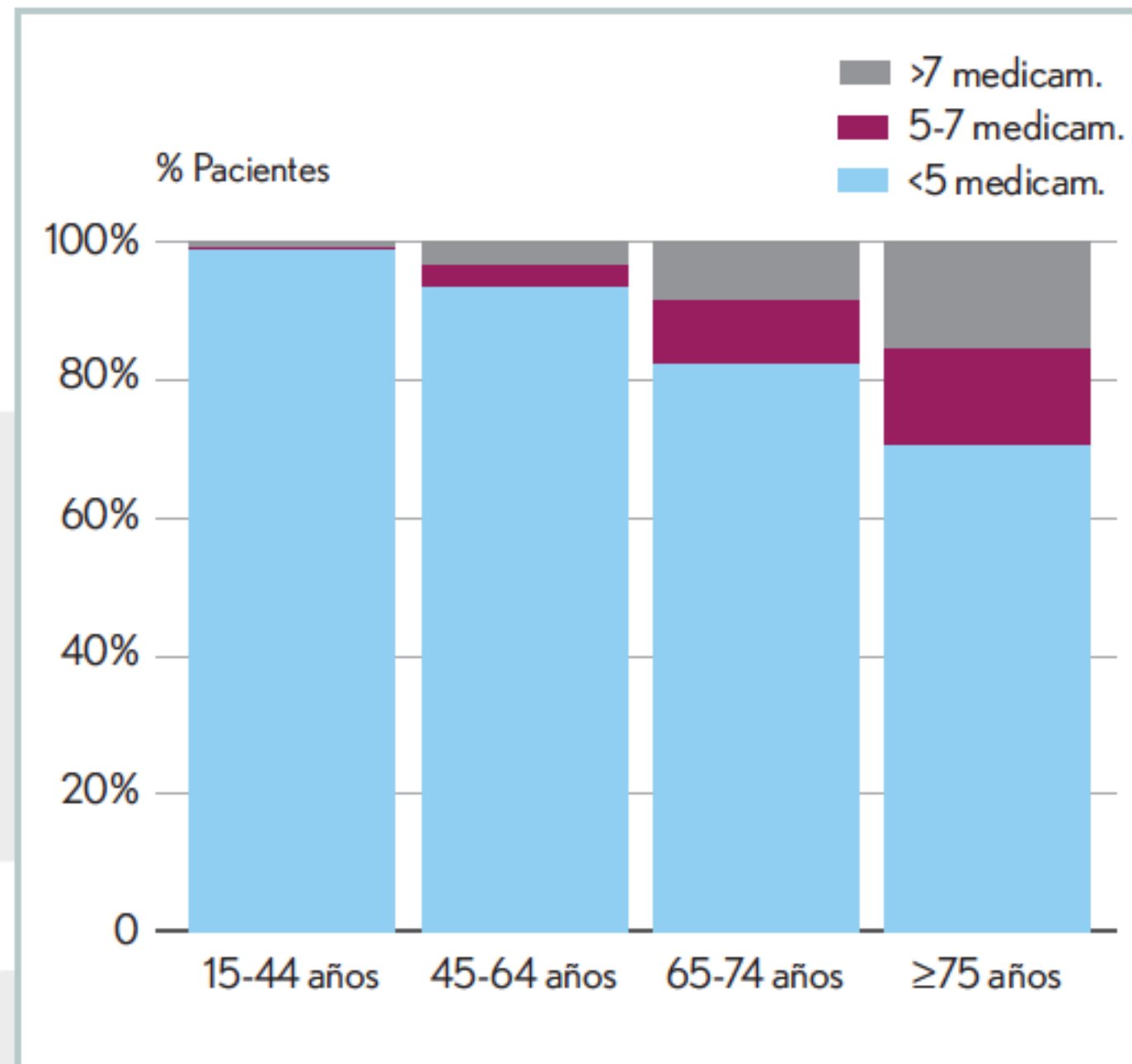
Figura 2.4. Comparativa densidad de población 2011



Fuente: Instituto Nacional de Estadística / EUROSTAT

Realidad de nuestra Comunidad

Figura 2.11. Nº medicamentos diferentes consumidos al mes por tramos de edad. Castilla y León - 2011



Fuente: Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Sacyl)

Pacientes Ancianos

Datos Demográficos

Población residente en España por grupos quinquenales a 1 de enero de 2012 y de 2052

Grupos de edad	2012	2052	Crecimiento absoluto	Crecimiento relativo (%)
TOTAL	46.196.278	41.558.096	-4.638.181	-10,0
65 a 69 años	2.182.424	2.596.284	413.860	19,0
70 a 74 años	1.737.846	3.031.001	1.293.154	74,4
75 a 79 años	1.700.049	3.066.833	1.366.784	80,4
80 a 84 años	1.300.518	2.685.942	1.385.425	106,5
85 a 89 años	749.481	2.079.501	1.330.020	177,5
90 a 94 años	283.377	1.224.782	941.405	332,2
95 a 99 años	67.836	444.013	376.177	554,5
100 y más años	8.143	75.494	67.351	827,1

Fuente: Proyección de Población a Largo Plazo.

Fuente: Proyección de Población a Largo Plazo.

100 y más años	8.143	75.494	67.351	827,1
95 a 99 años	67.836	444.013	376.177	554,5

Pacientes Ancianos

Datos Demográficos

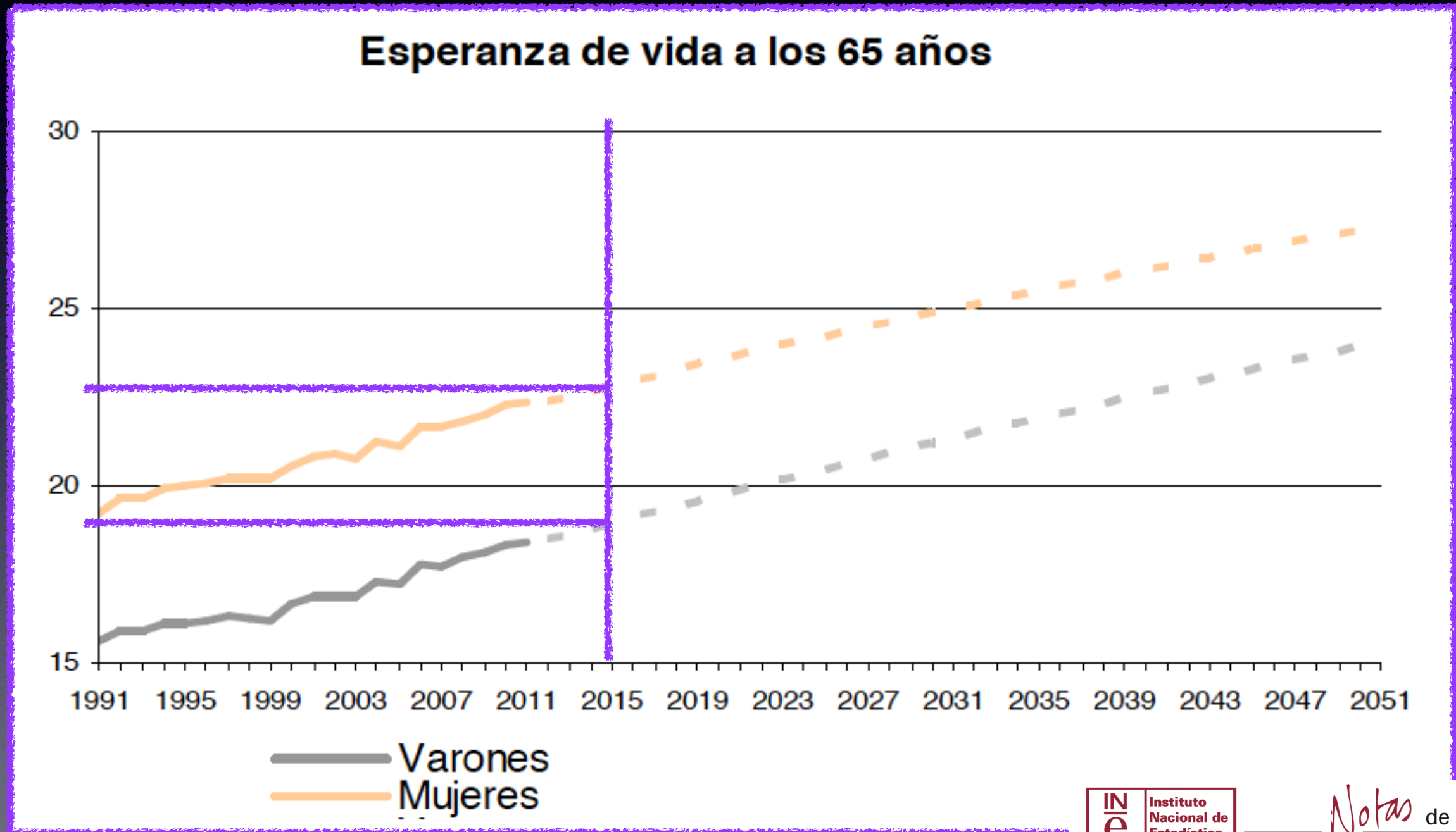
Indicadores de mortalidad

Años	Esperanza de Vida al Nacimiento		Esperanza de Vida a los 65 años	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
2001	76,30	83,07	16,85	20,85
2011	79,08	84,92	18,42	22,36
2021	81,21	86,54	19,83	23,65
2031	83,30	88,10	21,30	24,98
2041	85,18	89,50	22,71	26,18
2051	86,88	90,75	24,03	27,28

Fuente: 2001-2011, Indicadores Demográficos Básicos (datos avanzados para 2011);
2012-2051, Proyección de Población a Largo Plazo.

Pacientes Ancianos

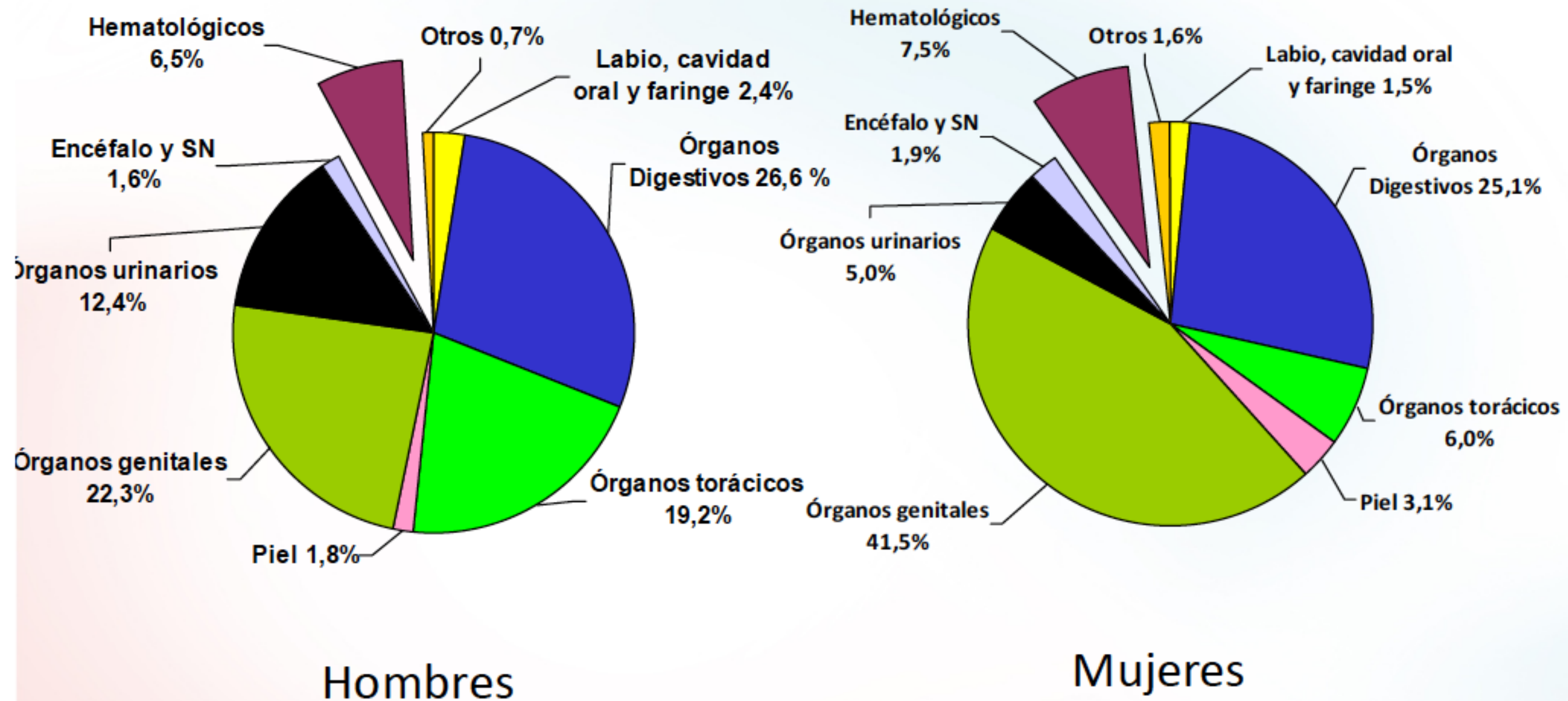
Datos Demográficos



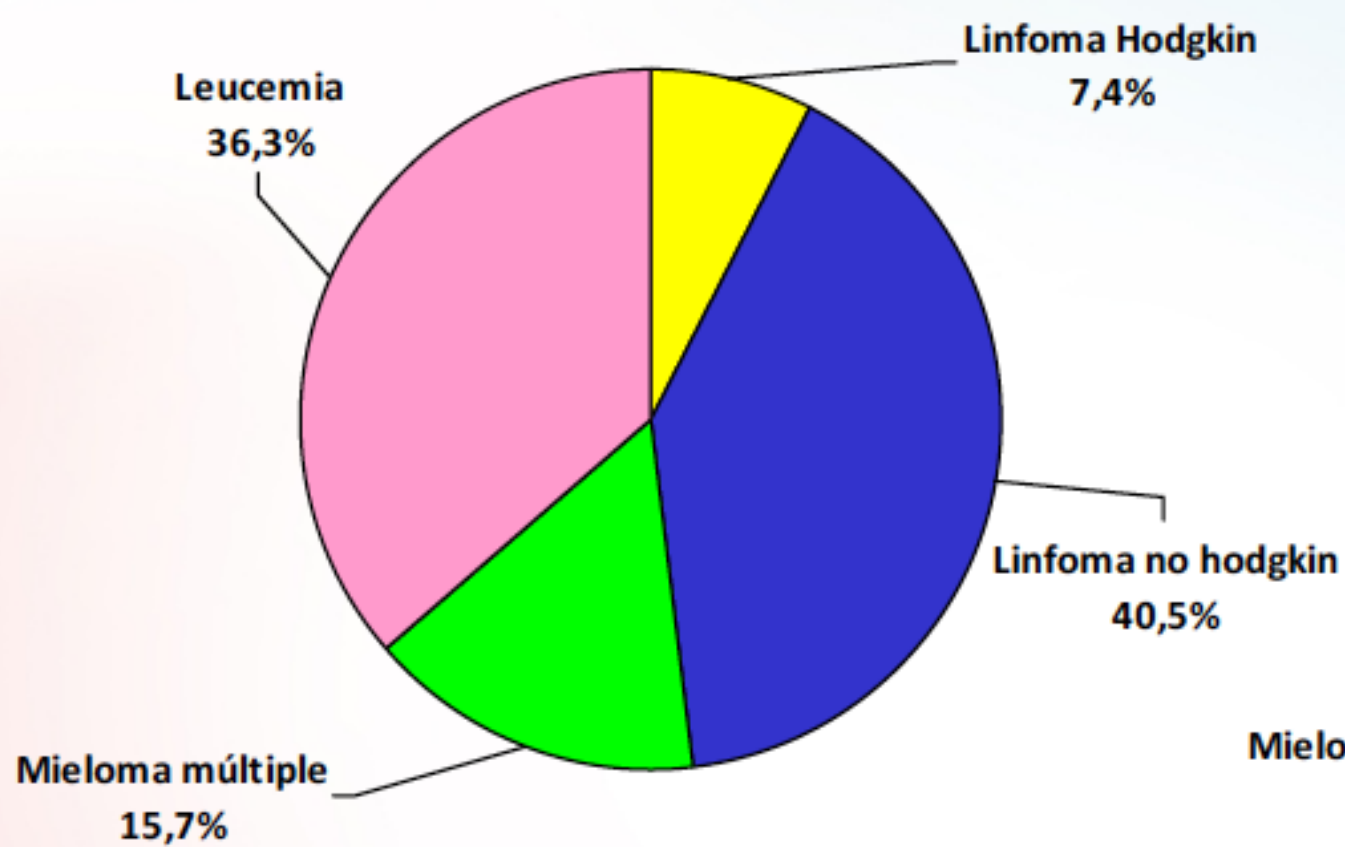
EPIDEMIOLOGIA

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

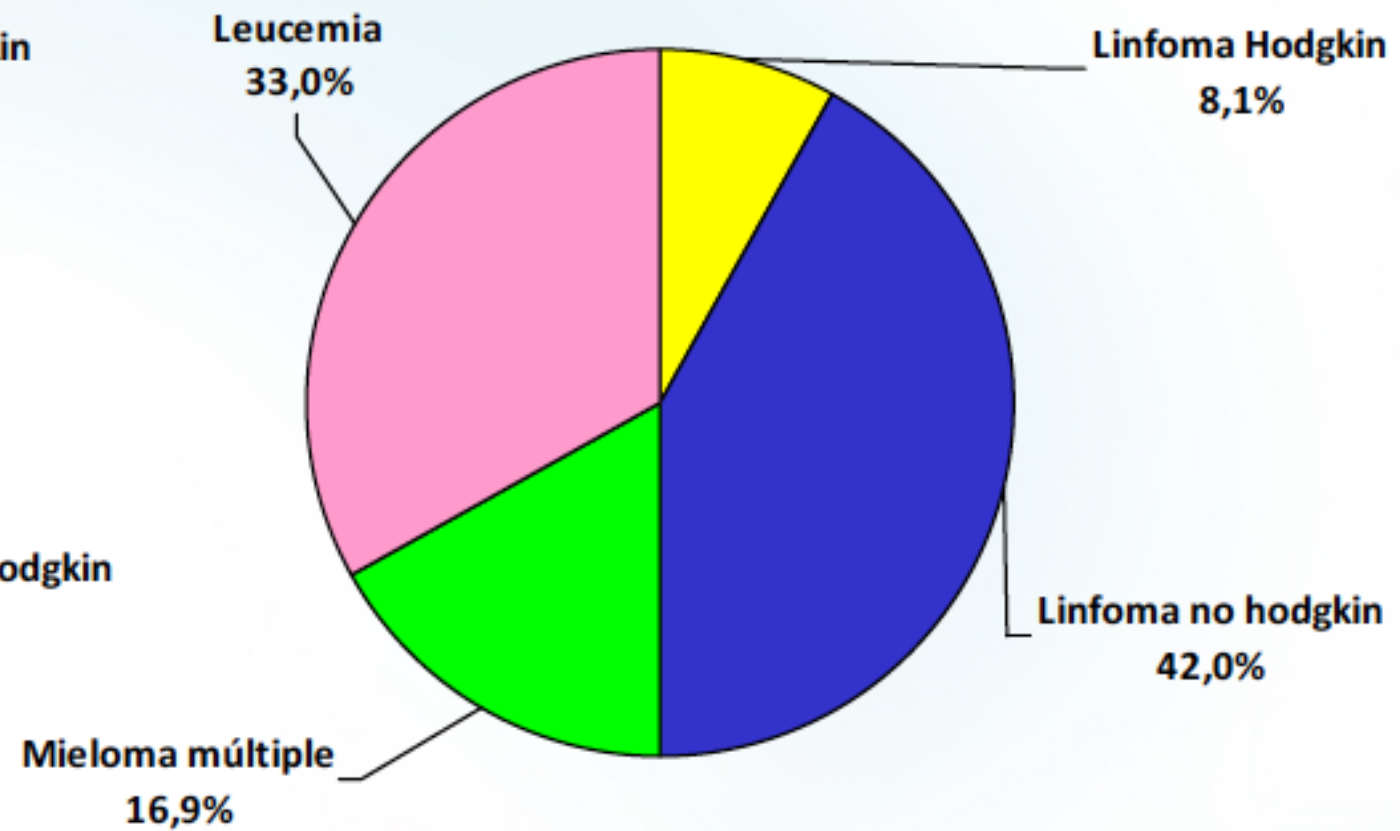
Incidencia por tipo de Tumor



Tumores Hematológicos

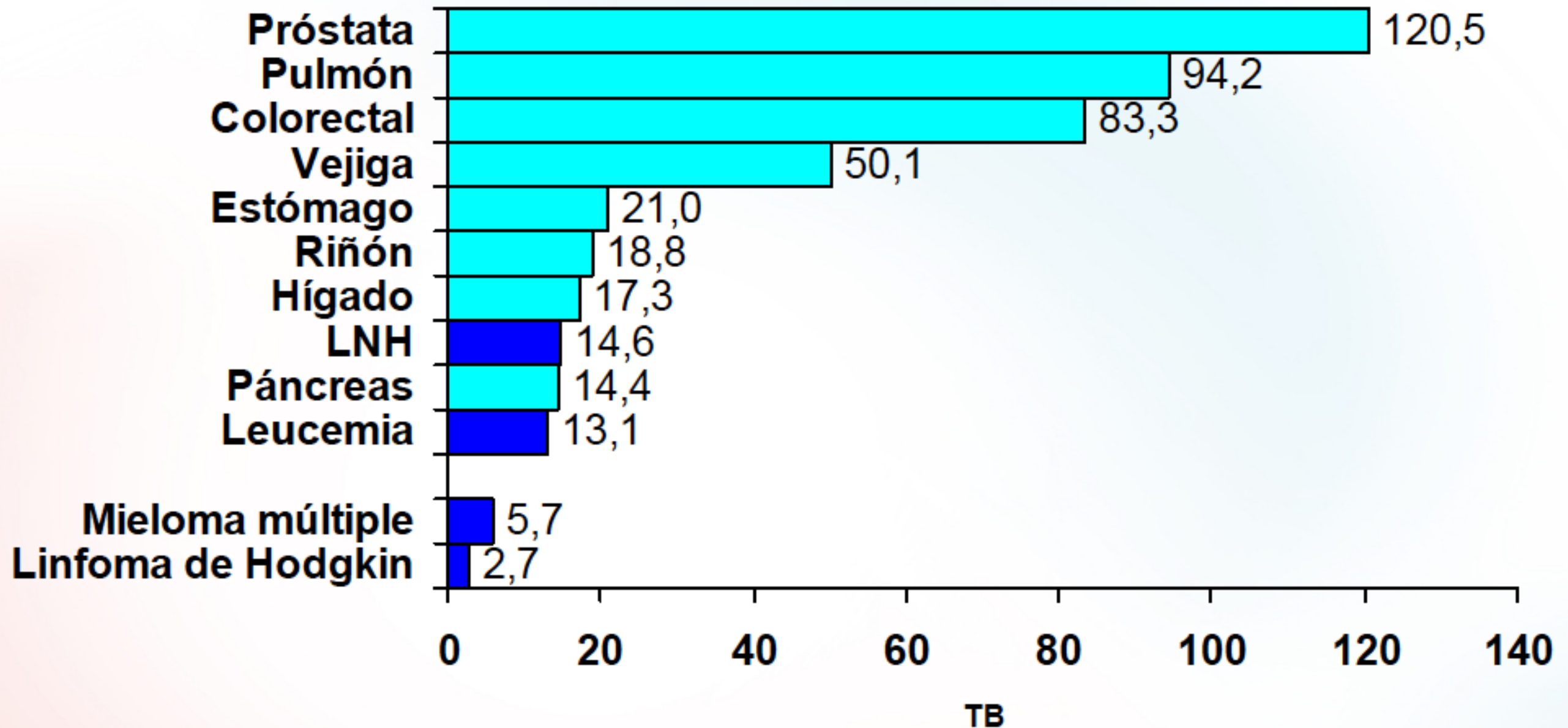


Hombres



Mujeres

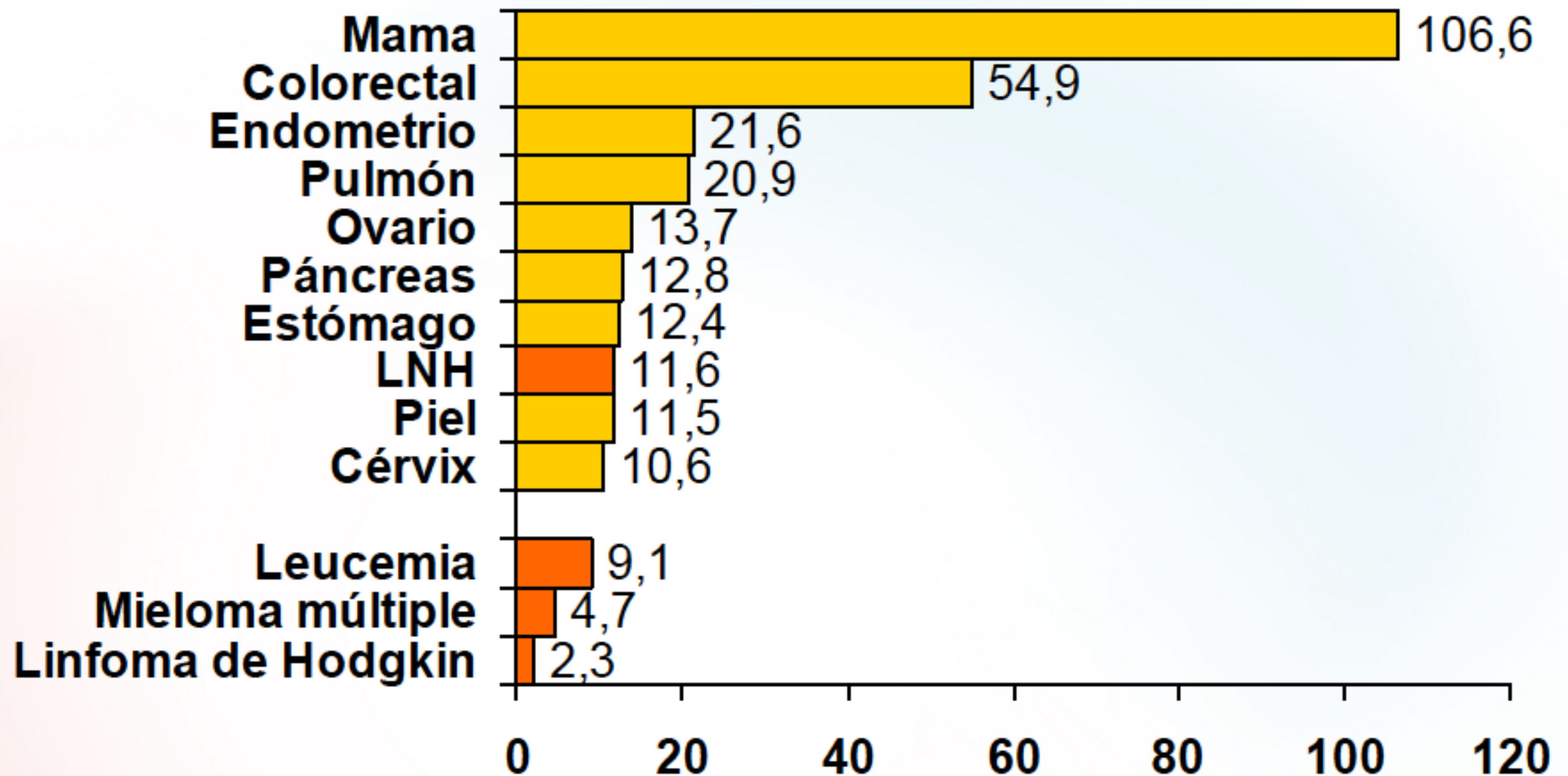
Incidencia por tipo de Tumor Hombres



Tasa Bruta: nº casos/100.000 hombres/año

Incidencia por tipo de Tumor

Mujeres



EPIDEMIOLOGIA

MIELOMA MÚLTIPLE

Epidemiología del MM

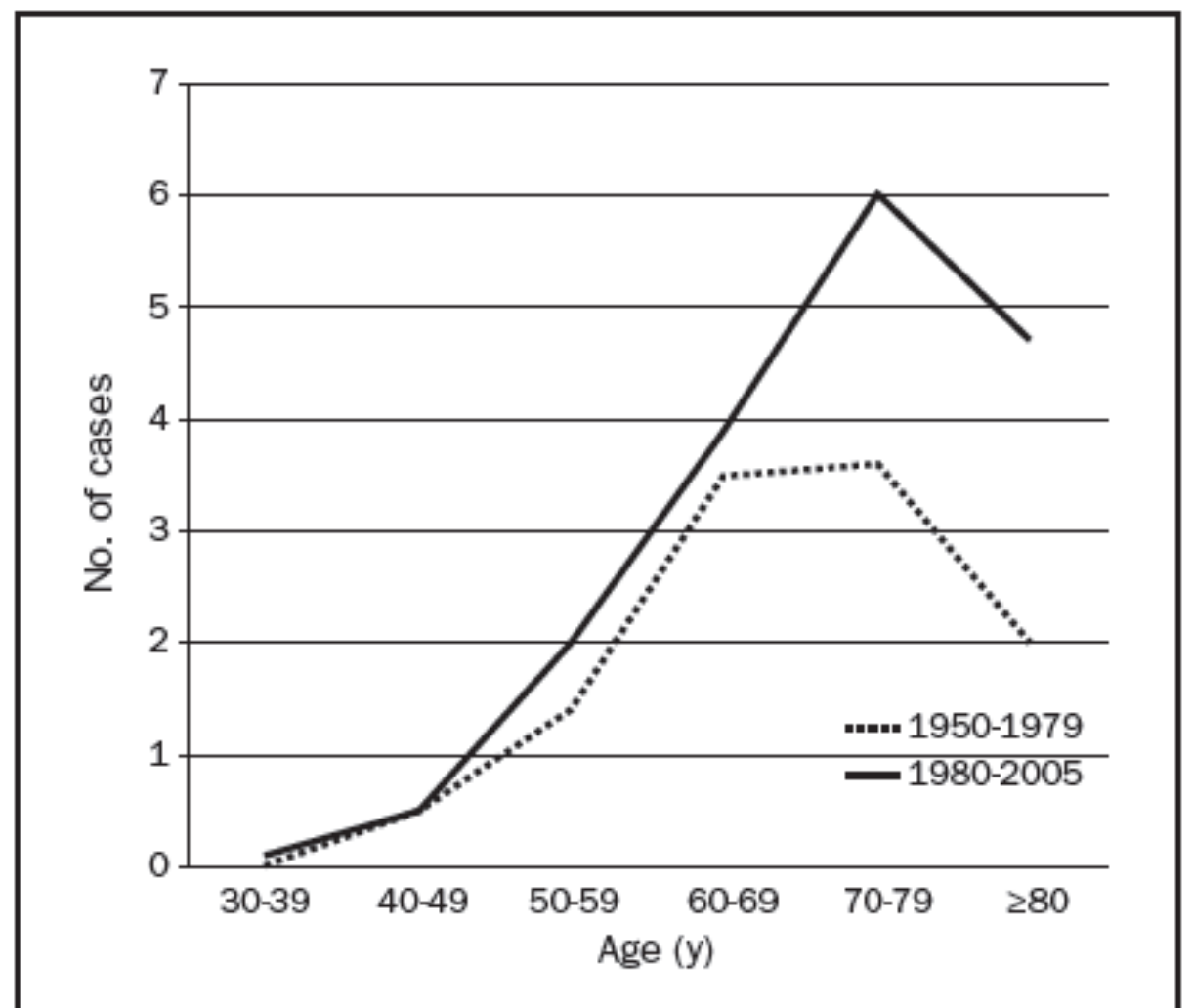
- 2ª neoplasia hematológica más frecuente
- 4-5 casos / 100000 hab / año
- 2000 nuevos casos / año en España
- Edad mediana al diagnóstico: 65-70 años
 - 15% < 50 años
 - Area de León: 74 años



Patterns of Multiple Myeloma During the Past 5 Decades: Stable Incidence Rates for All Age Groups in the Population but Rapidly Changing Age Distribution in the Clinic

INGEMAR TURESSON, MD, PhD; RAMON VELEZ, MSc, PhD; SIGURDUR Y. KRISTINSSON, MD, PhD;
AND OLA LANDGREN, MD, PhD

Mayo Clin Proc. 2010;85(3):225-230

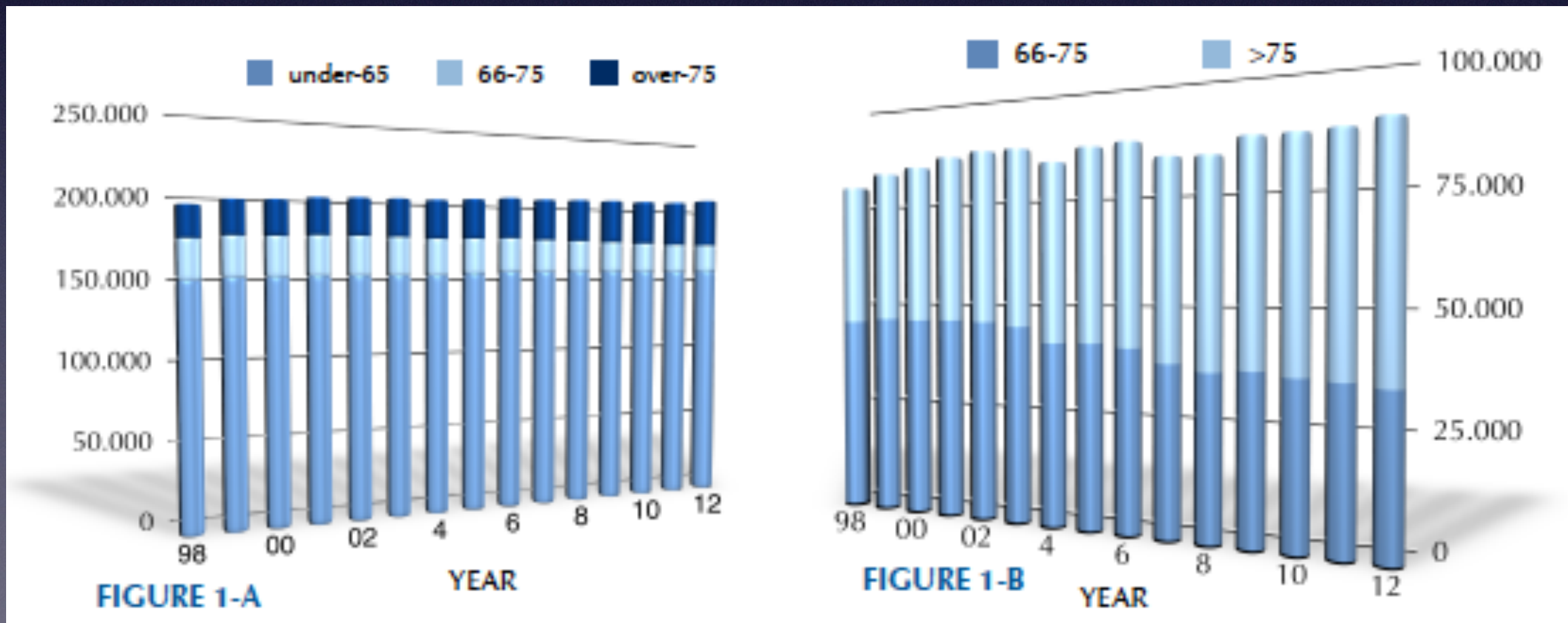


Epidemiología del MM

Nuestro entorno

- Edad mediana al diagnóstico: 65-70 años
- Area de León: 74 años

EXPECTANCY OF LIFE AND INCIDENCE RATE
OF NEWLY DIAGNOSED
MULTIPLE MYELOMA (NDMM) PATIENTS.
15 YEARS RETROSPECTIVE ANALYSIS

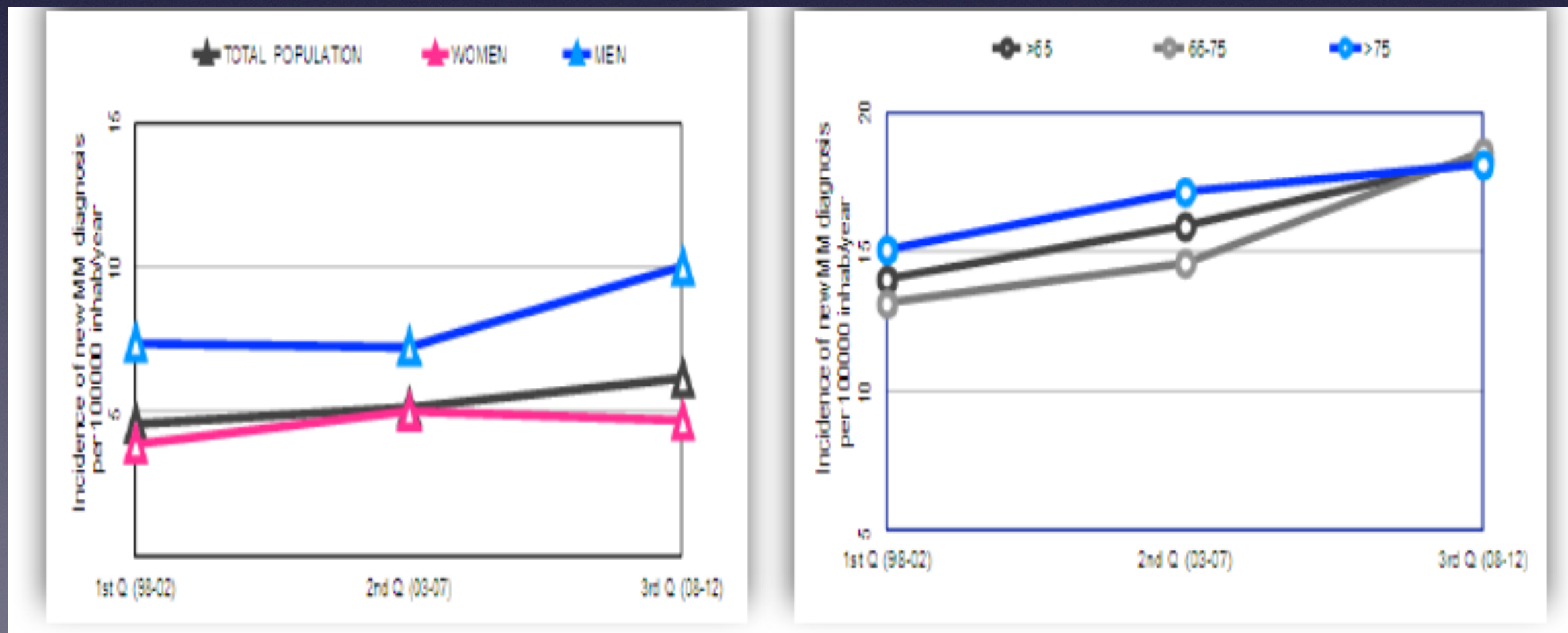


Epidemiología del MM

Nuestro entorno

- 4-5 casos / 100000 hab / año
- Area de León: 10 casos / 100000 en hombres
- >15/100000 en mayores de 65 años

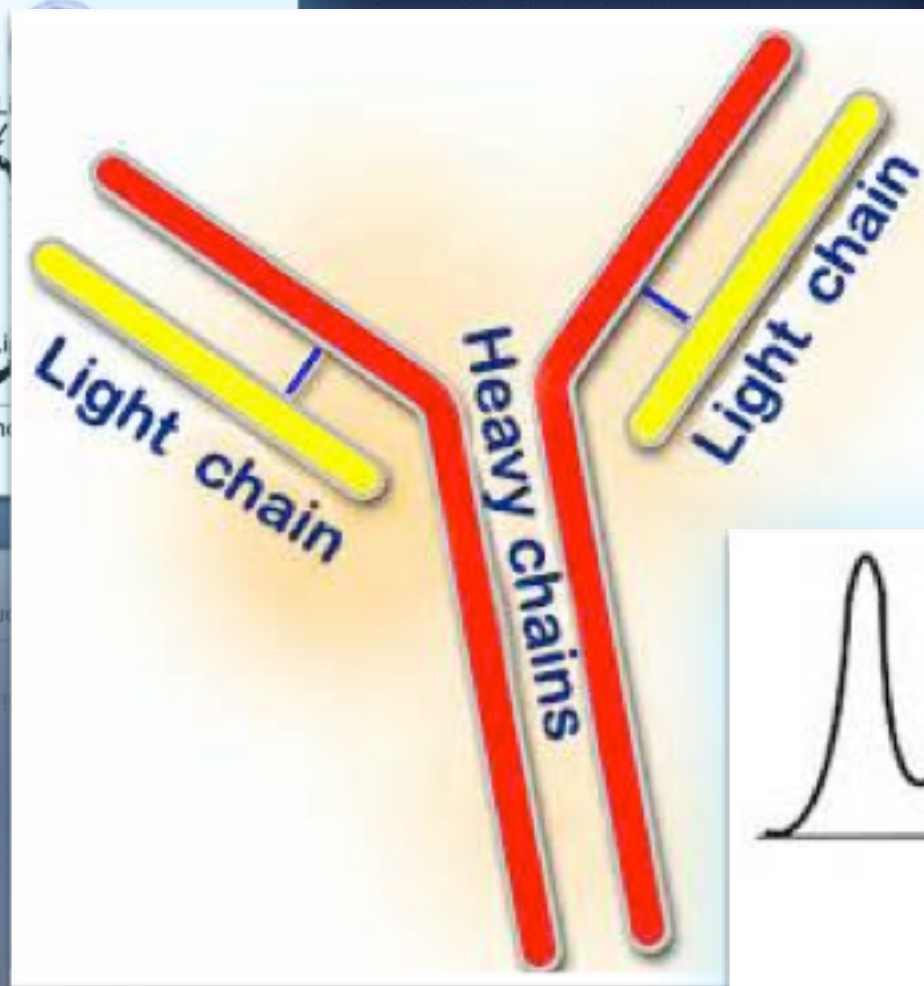
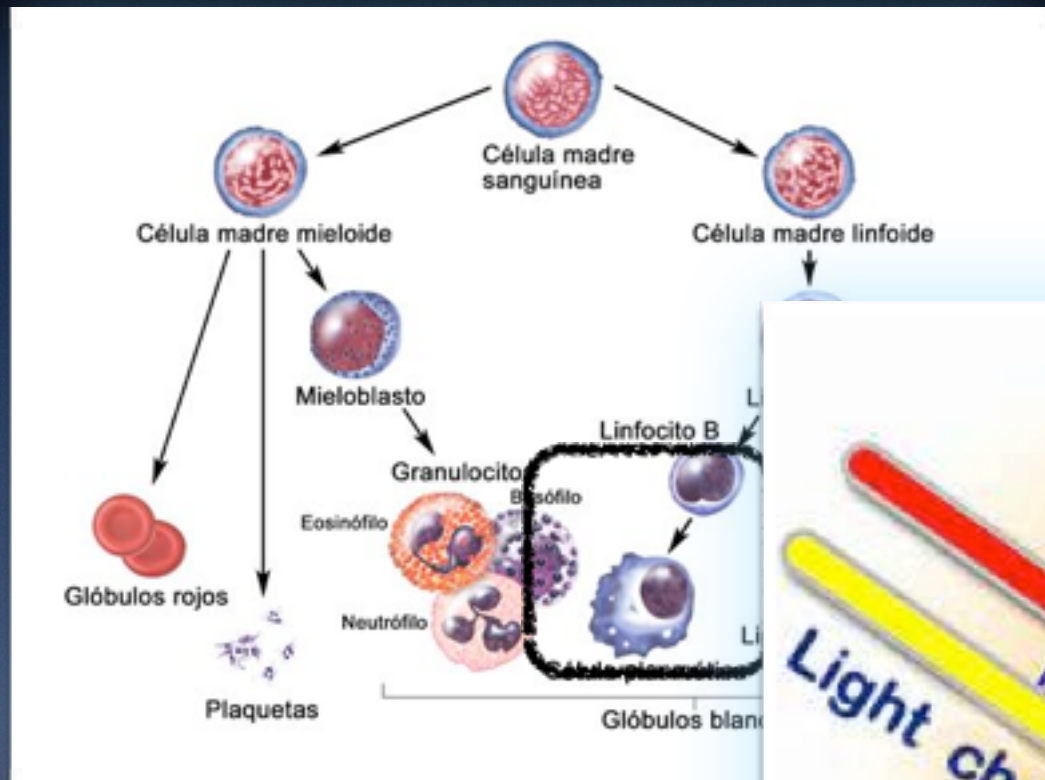
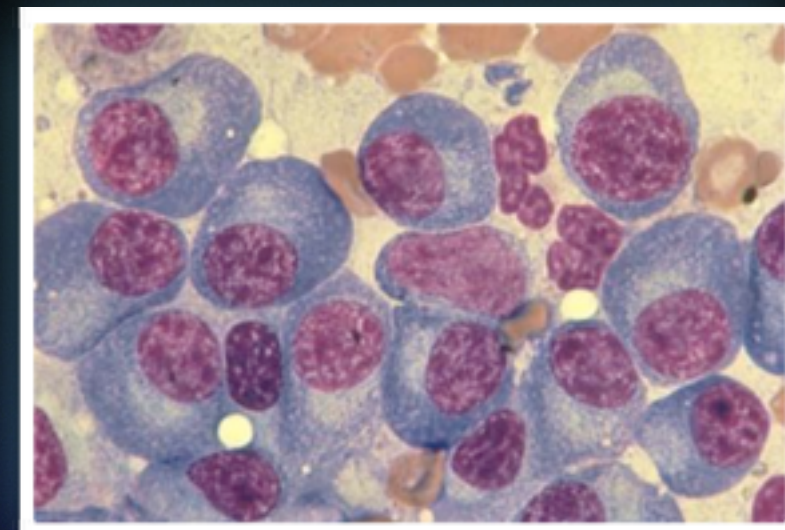
EXPECTANCY OF LIFE AND INCIDENCE RATE
OF NEWLY DIAGNOSED
MULTIPLE MYELOMA (NDMM) PATIENTS.
15 YEARS RETROSPECTIVE ANALYSIS



MIELOMA MÚLTIPLE

INTRODUCCIÓN

La célula plasmática (CP) Gammapatía Monoclonal

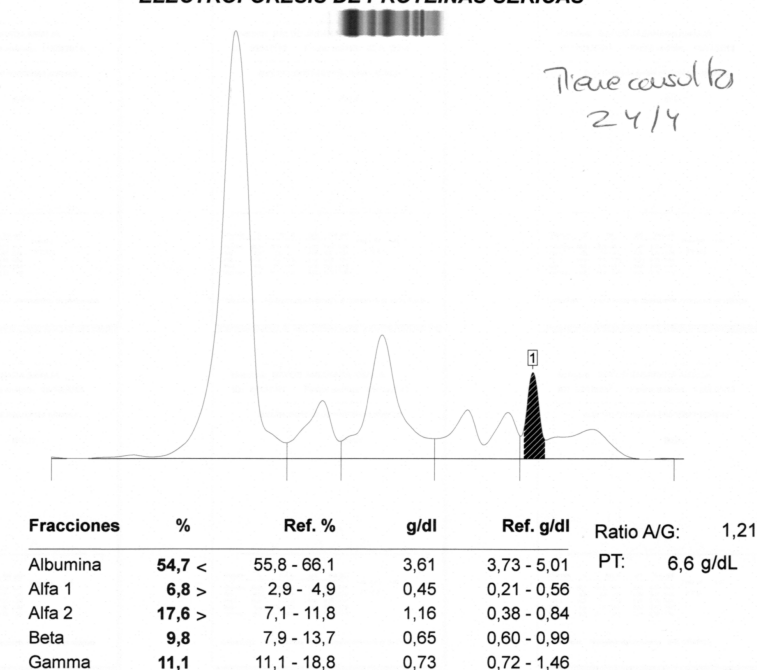


IgG
IgA
IgD
IgE
IgM

Kappa

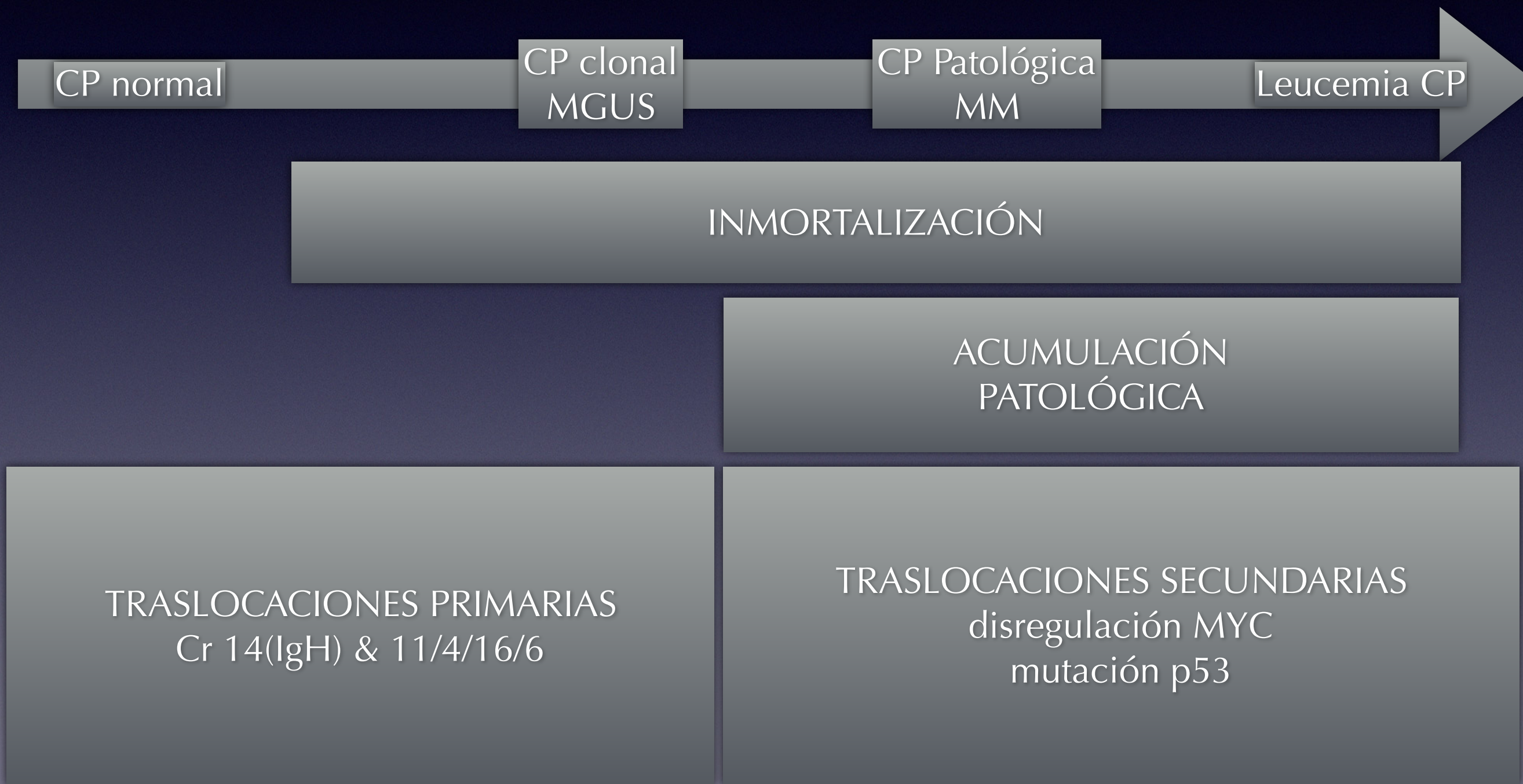


ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS SÉRICAS



Picos % g/dL

Evolución de las Gammopatías



CLASIFICACIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

MALIGNAS

Mieloma Múltiple sintomático

Plasmocitoma

solitario (extramedular u óseo)

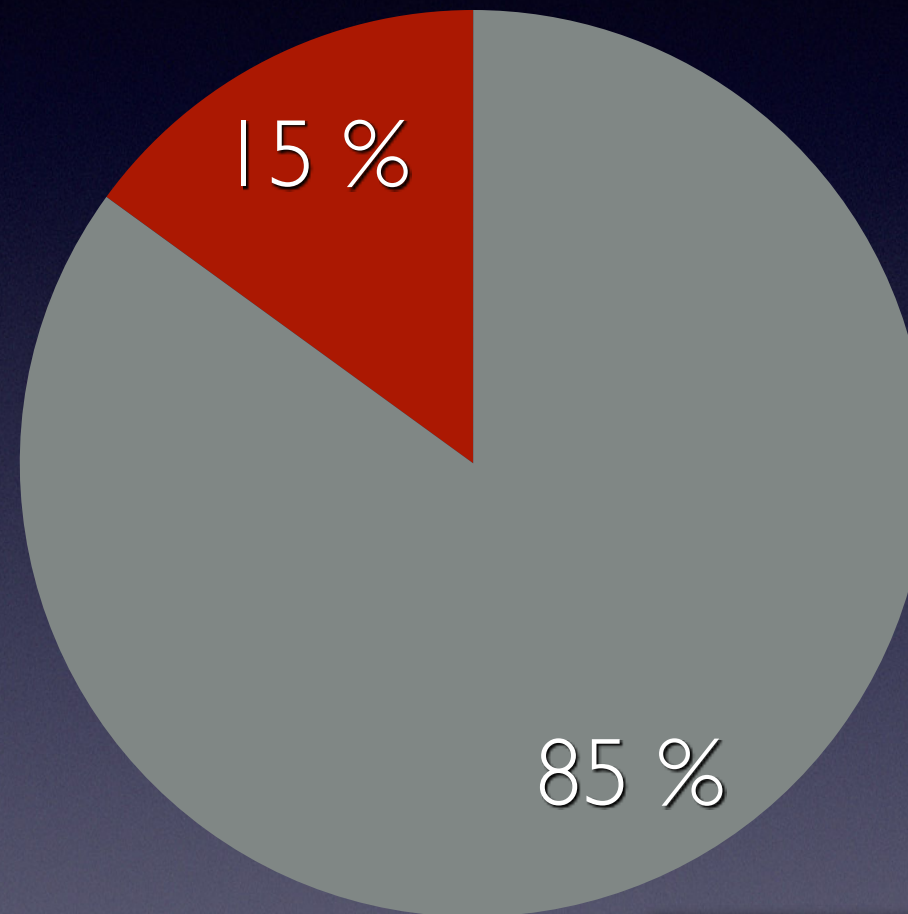
Leucemia de células plasmáticas

E. Waldenström

Amiloidosis Primaria

Sd. POEMS

Otras: E. Cadenas Pesadas, E. Cadenas Ligeras

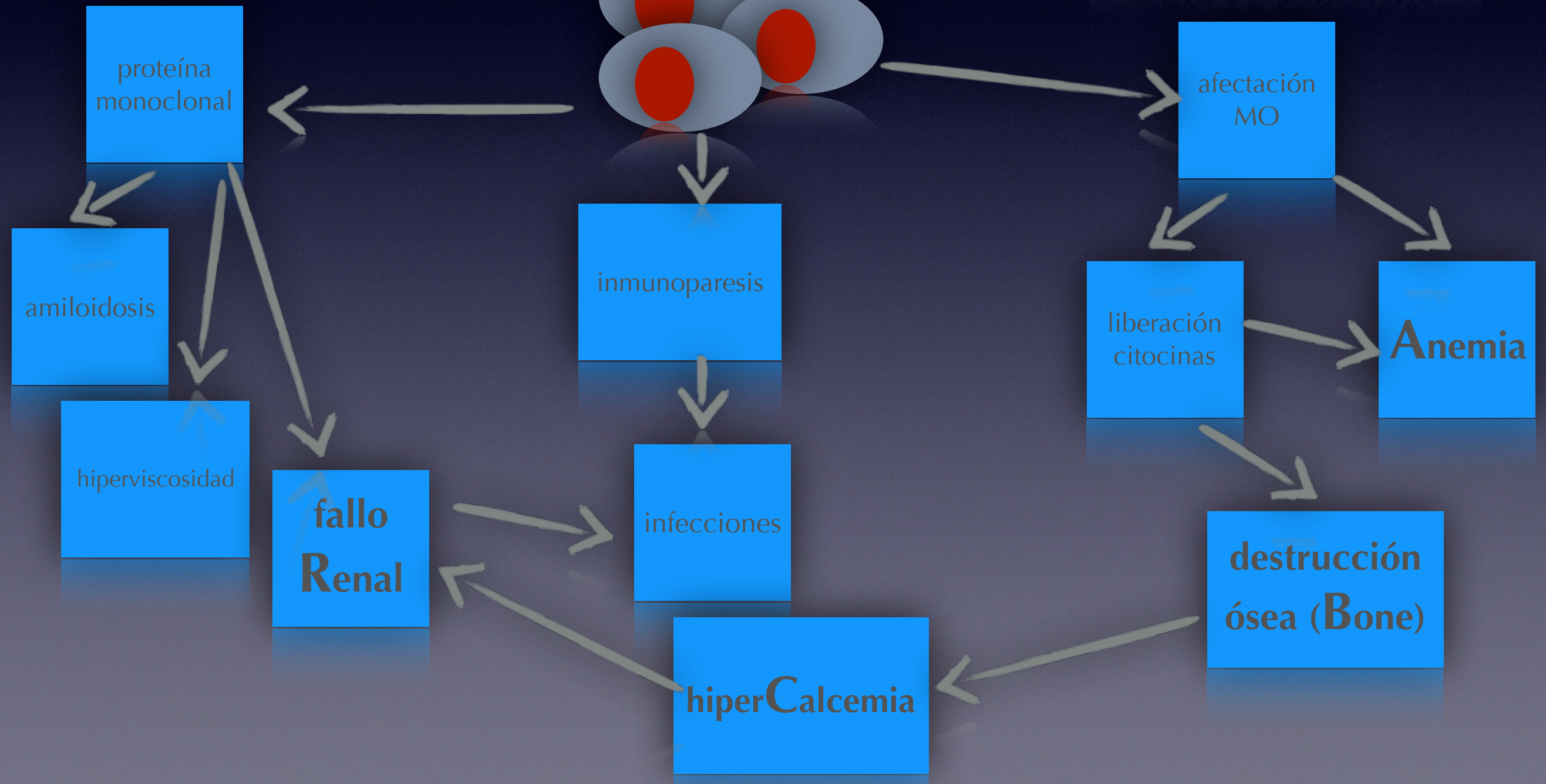
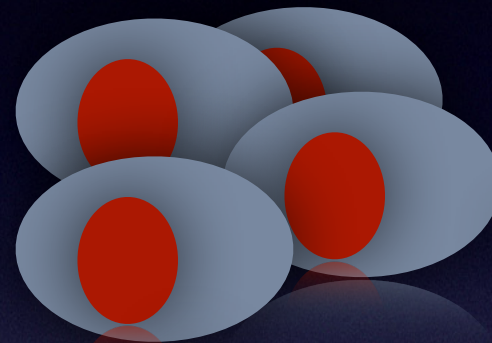


BENIGNAS

GMSI

Mieloma Múltiple quiescente

MANIFESTACIONES CLÍNICAS: "CRAB"



MIELOMA MÚLTIPLE

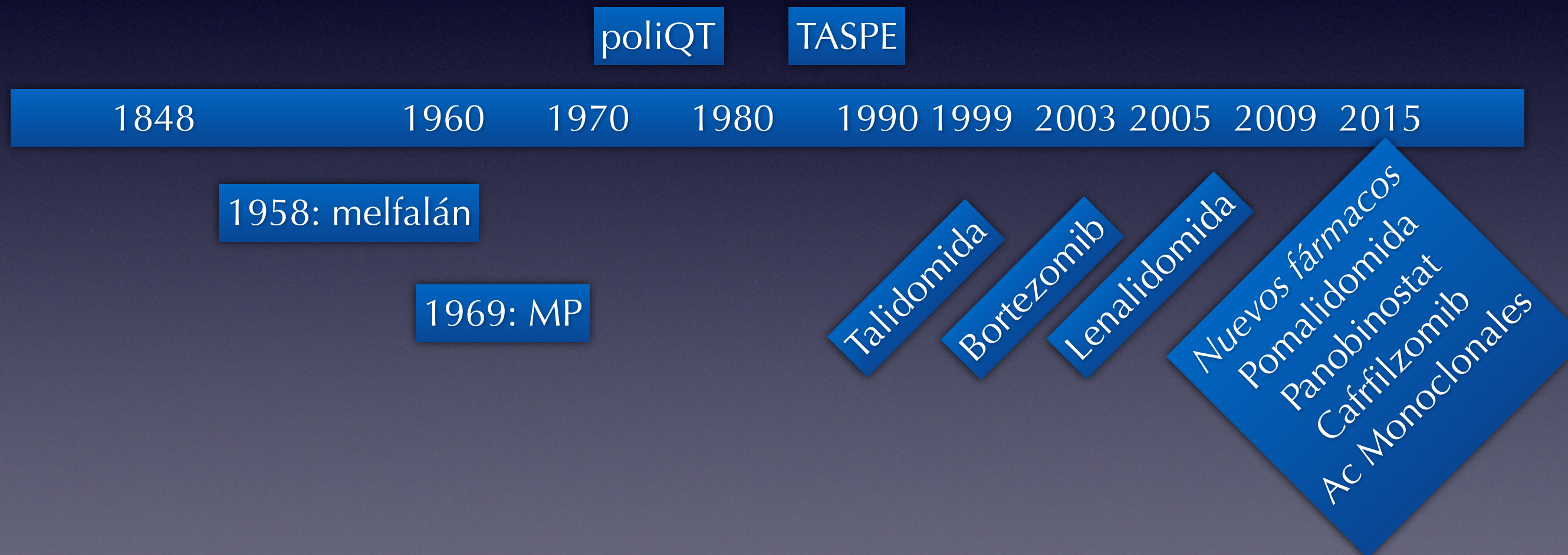
TRATAMIENTO

Y

PRONÓSTICO

Tratamiento

Resumen histórico



Objetivos del Tratamiento

Control de síntomas

- Tratamiento antimieloma
- Tratamiento de soporte

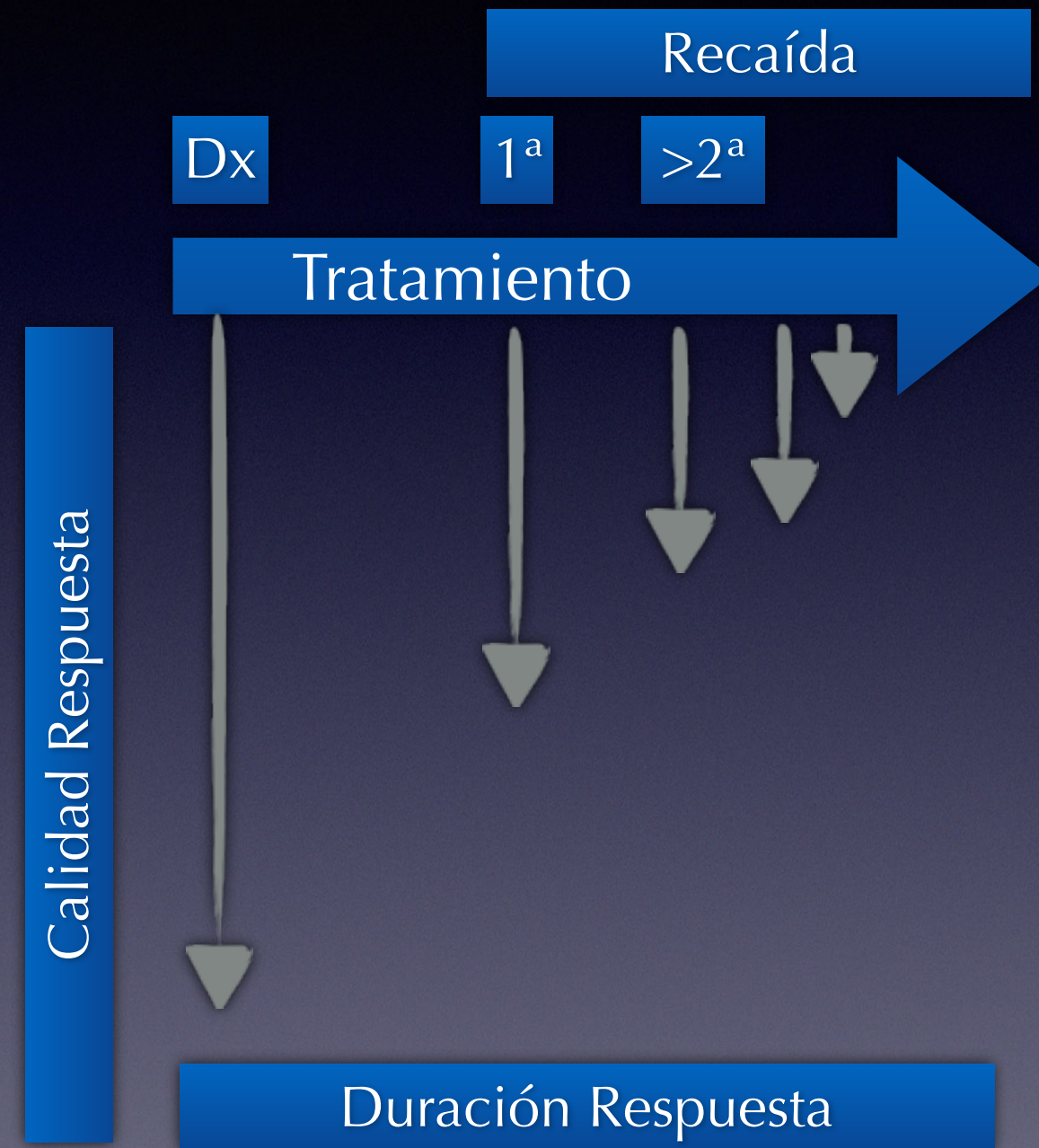
Evitar el daño orgánico

- Por la enfermedad
- Por el tratamiento

Evitar la progresión

Obtener Respuesta

- de Calidad
- Duradera



Factores pronósticos

Biomarcadores

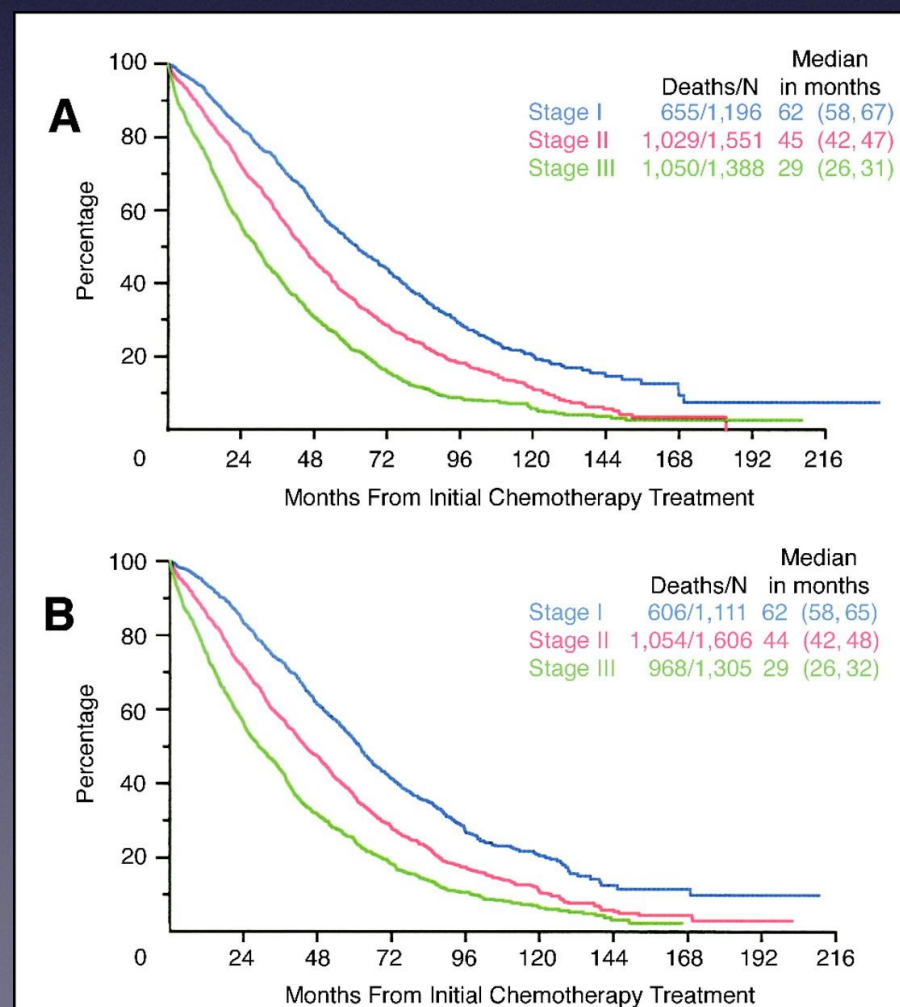
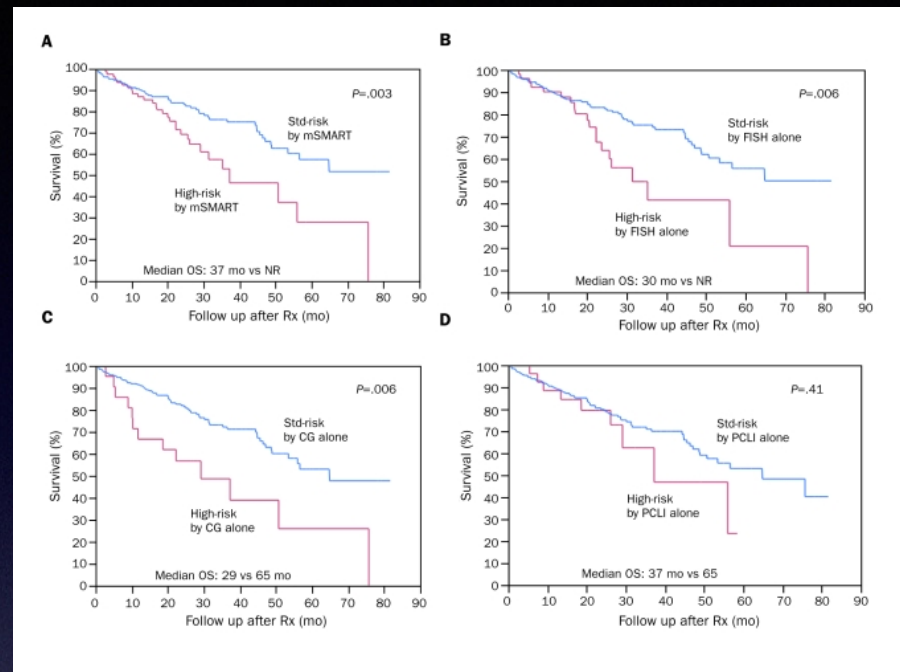
- **Genéticos**
- LDH
- Forma de presentación
 - Leucemia CP, plasmoblastos
- Tasa de proliferación de las células plasmáticas

Proliferación tumoral

- Estadios Durie-Salmon
- **Estadios ISS**
- Enfermedad extramedular

Propios del paciente

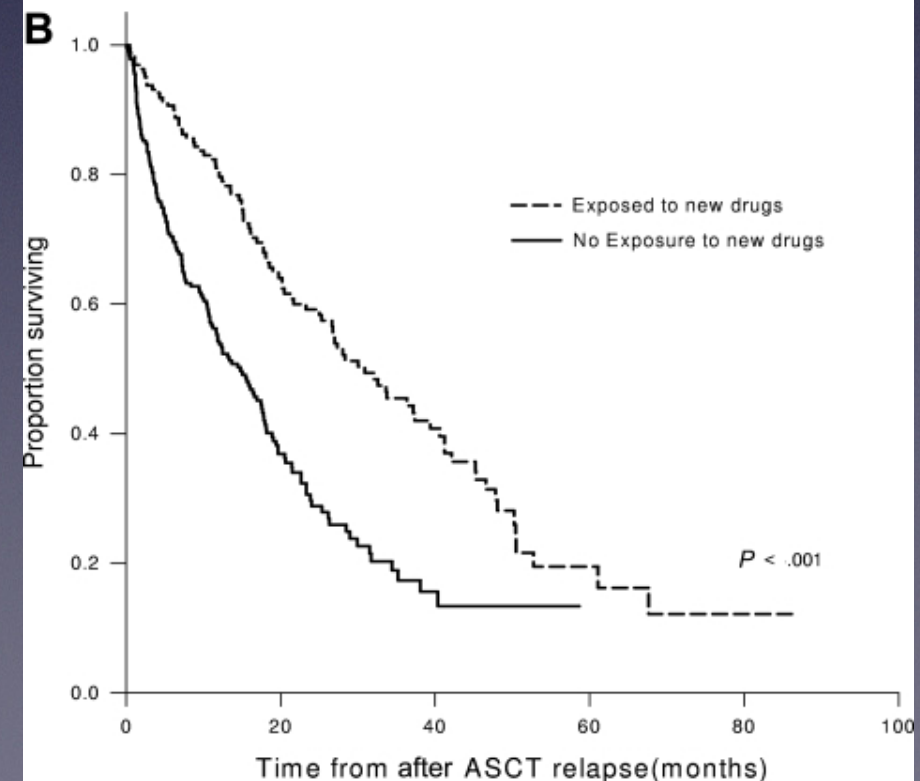
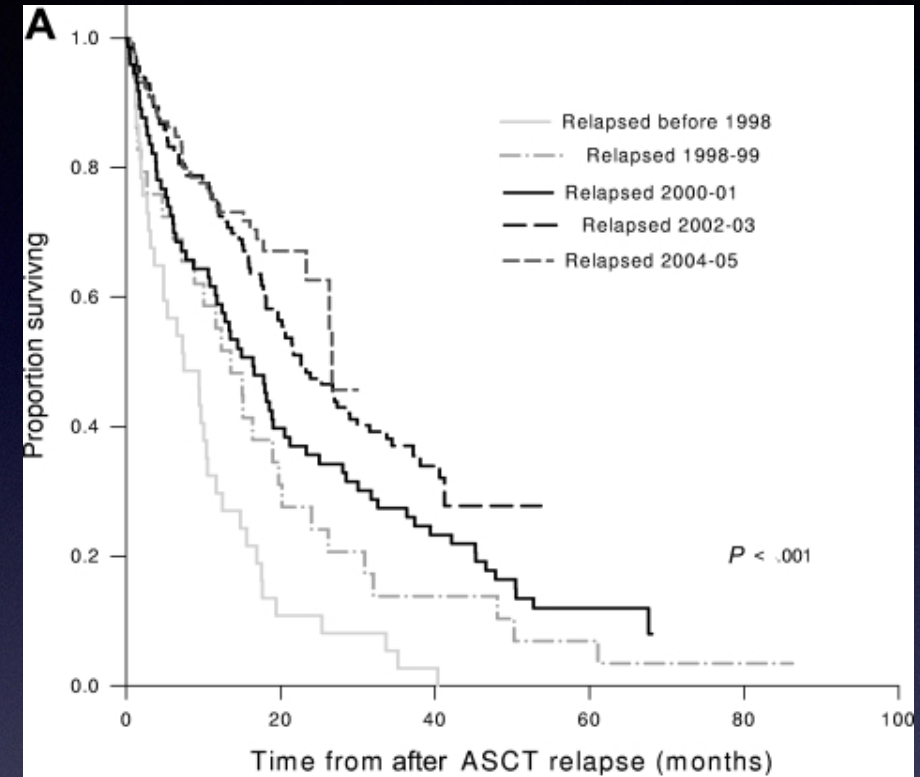
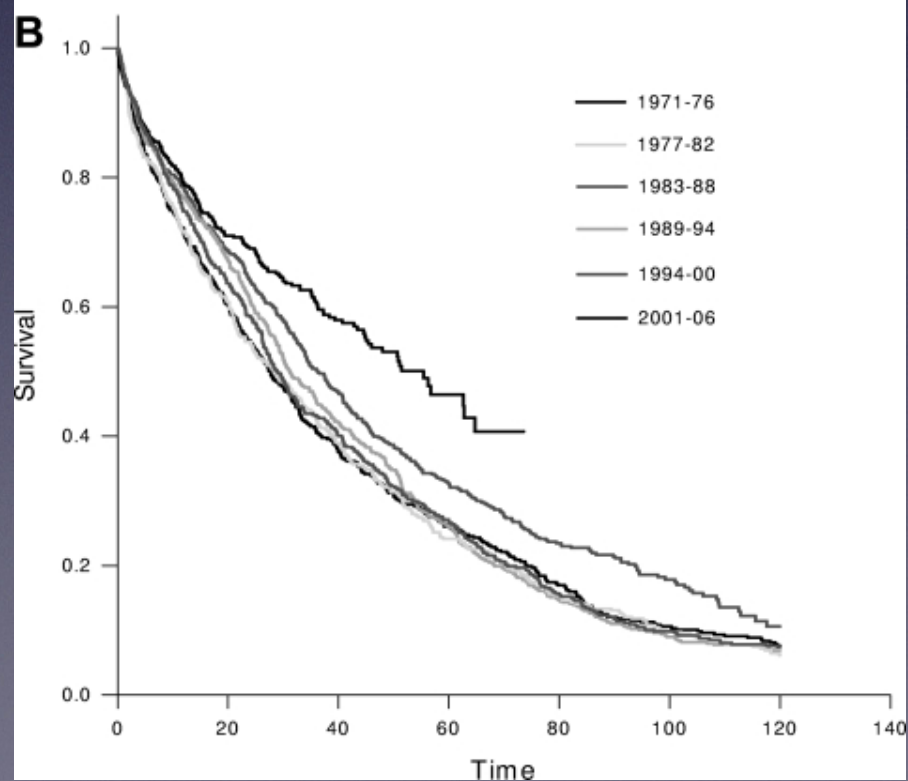
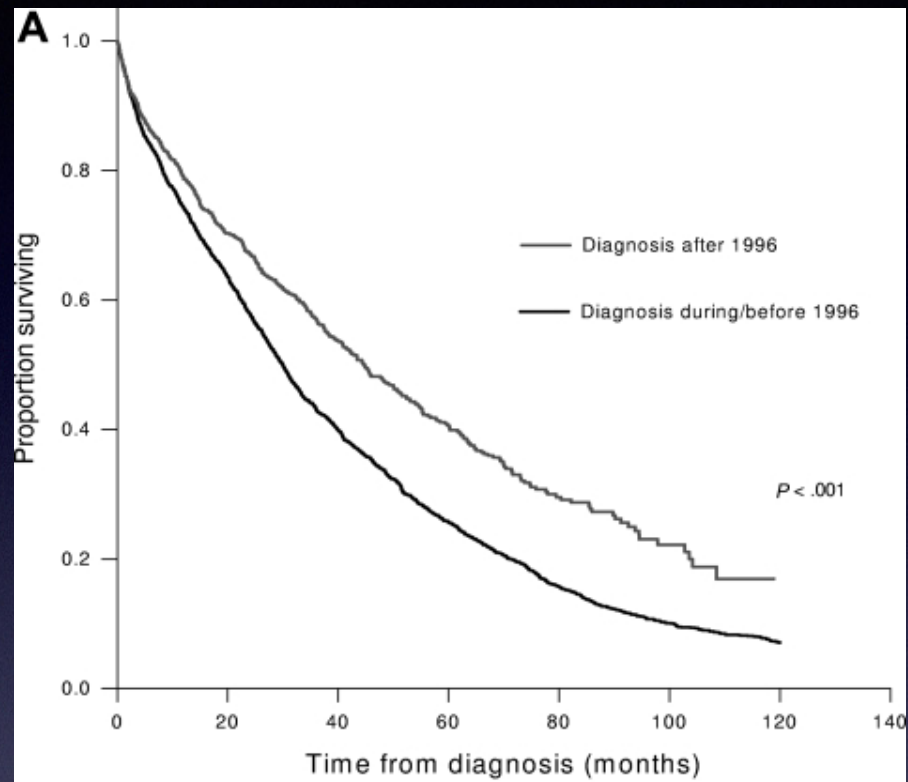
- ECOG
- **Edad**
- Insuficiencia renal



**DEPENDIENTES
DEL
TRATAMIENTO**

Supervivencia

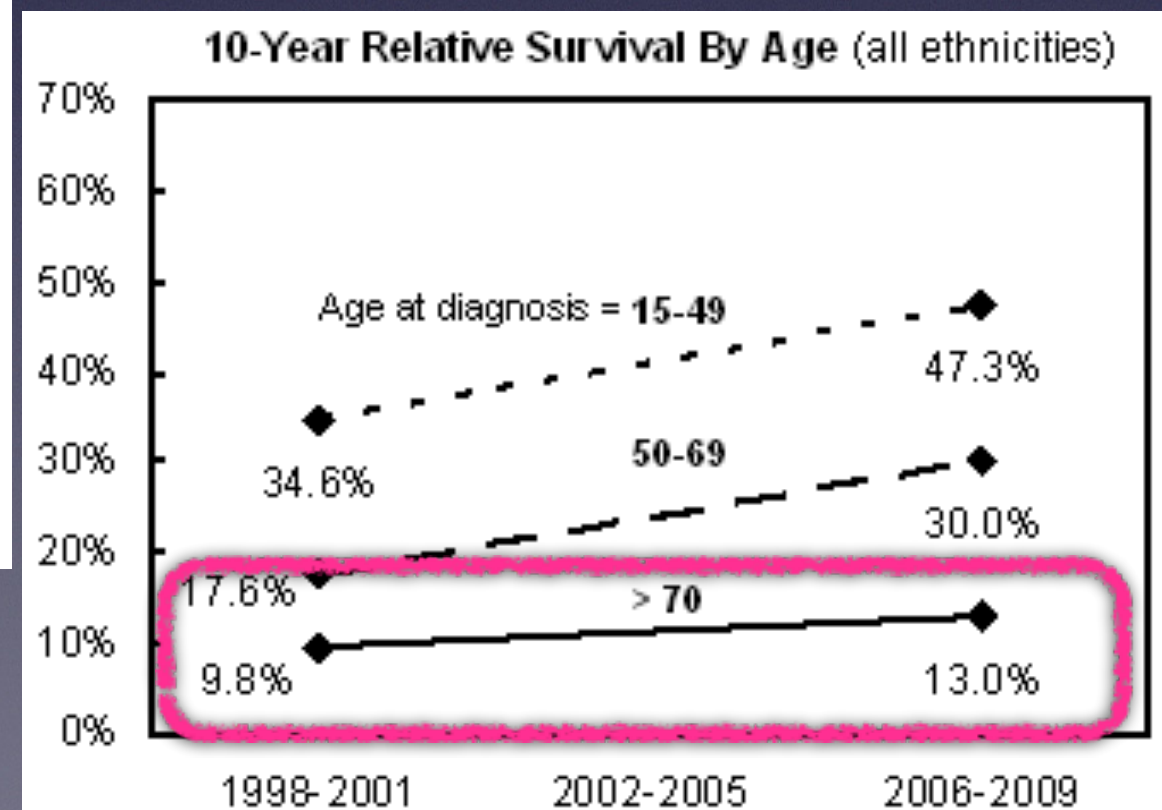
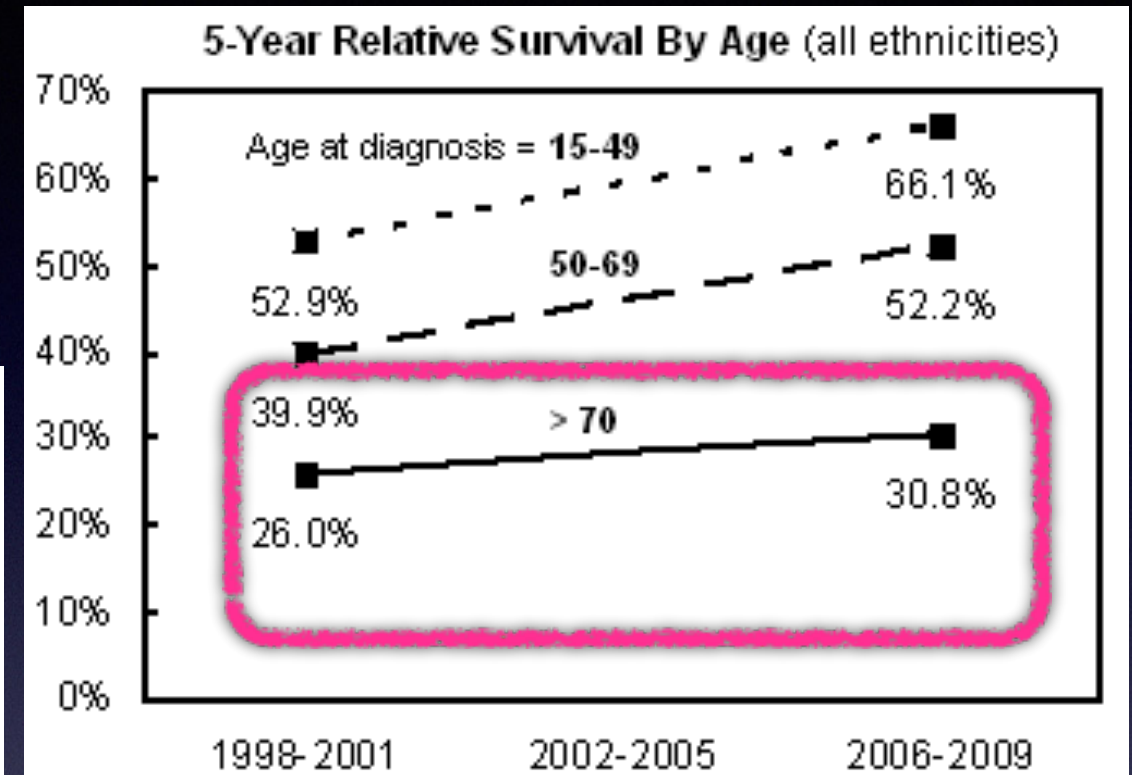
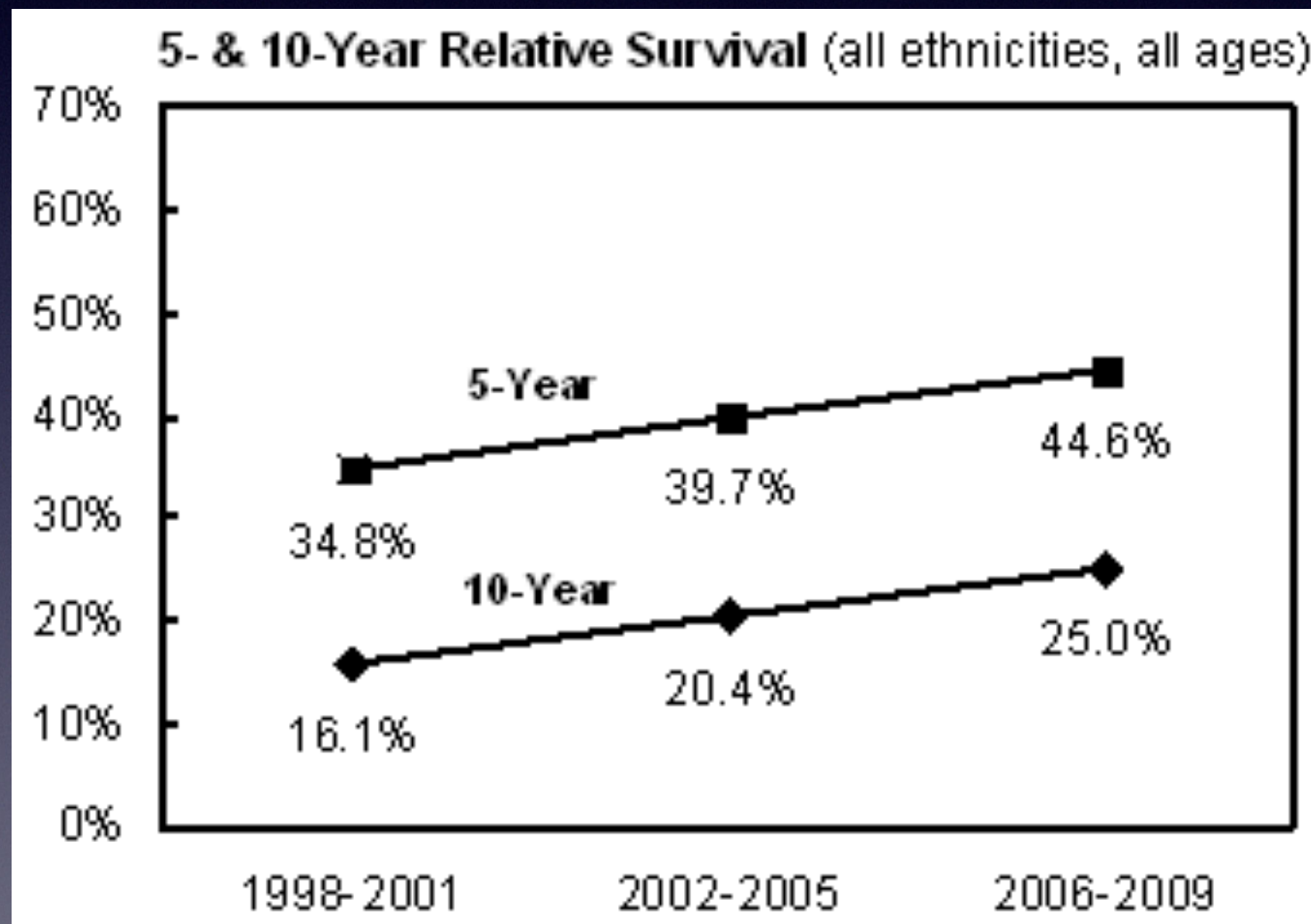
Evolución en la última década



Supervivencia

Evolución en la última década

Factor “EDAD”

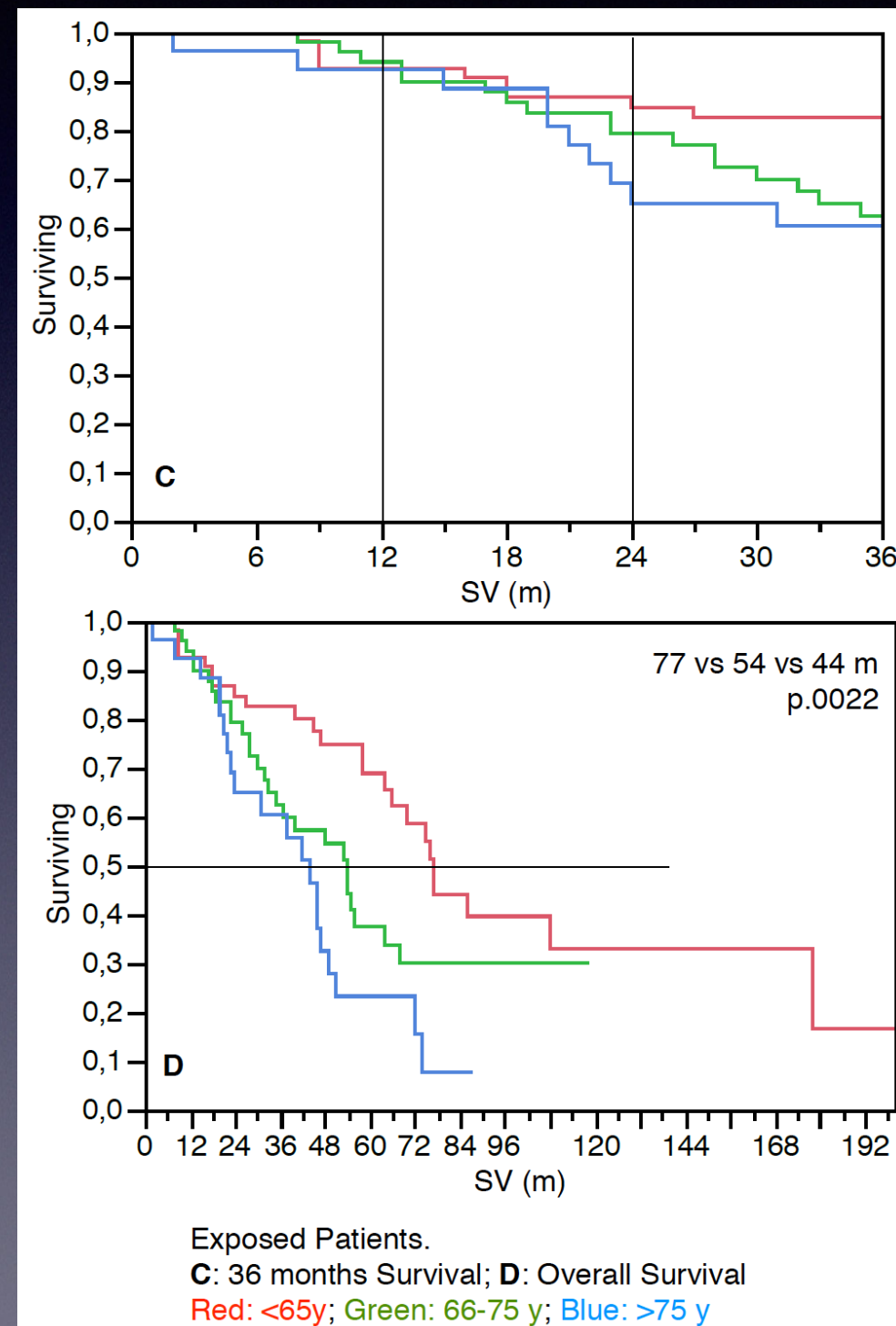
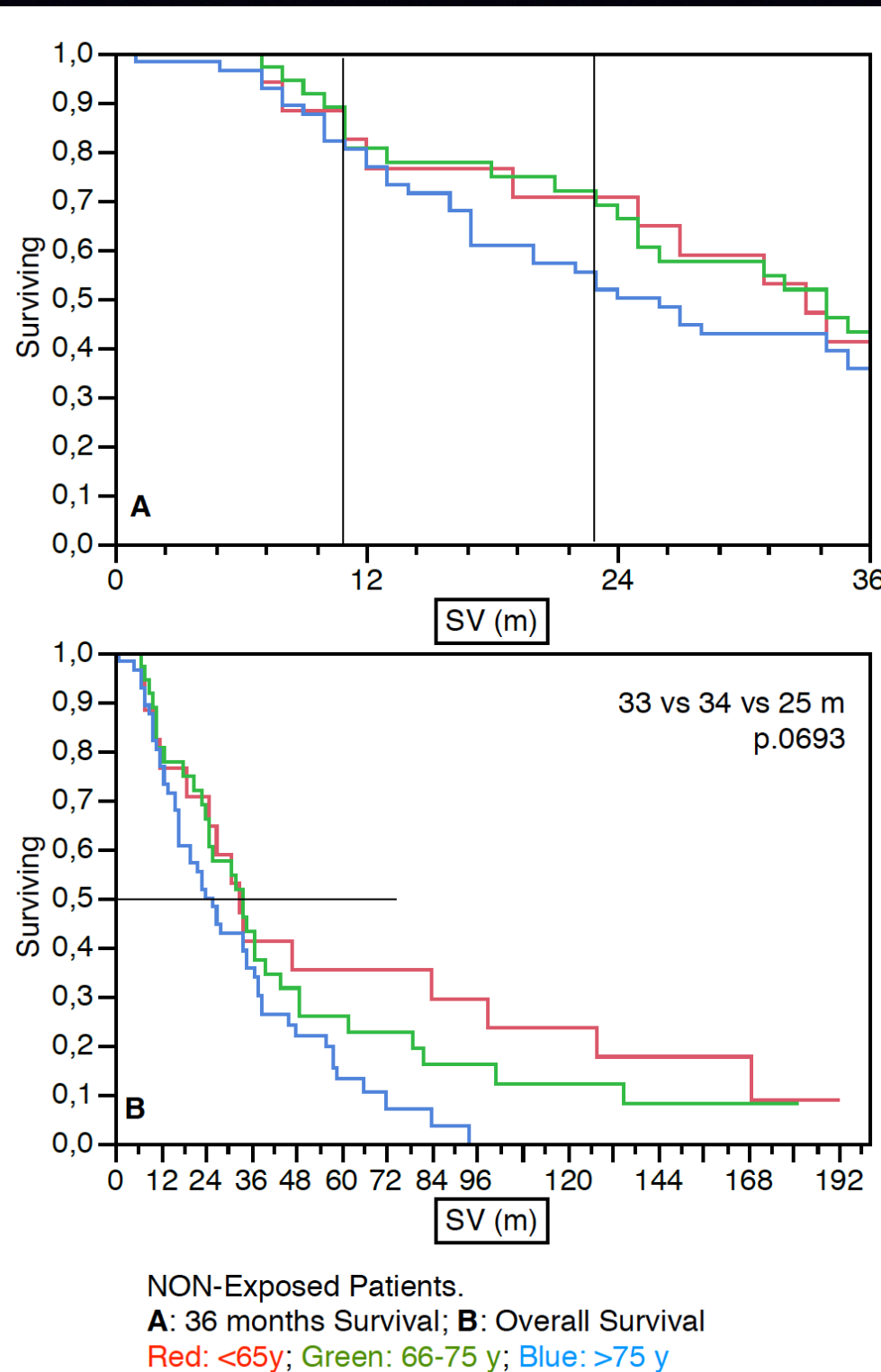


Supervivencia

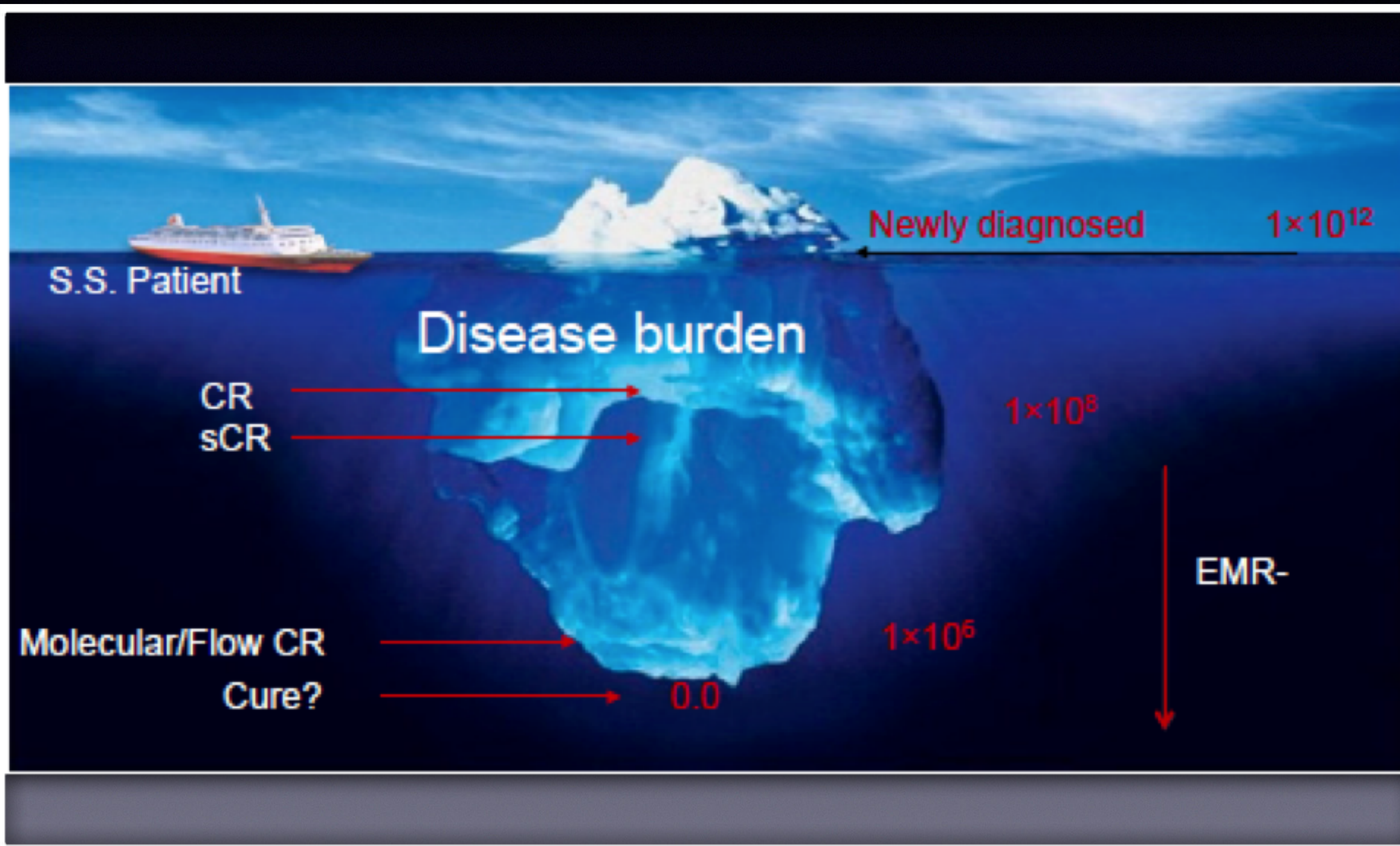
Evolución en la última década

Factor “EDAD” (¿?)

INTENTION TO TREAT VS AGE OF
DIAGNOSIS. ANALYSIS OF BENEFITIAL
EFFECT OF NEW AGENTS IN THE
TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED
MULTIPLE MYELOMA (NDMM)

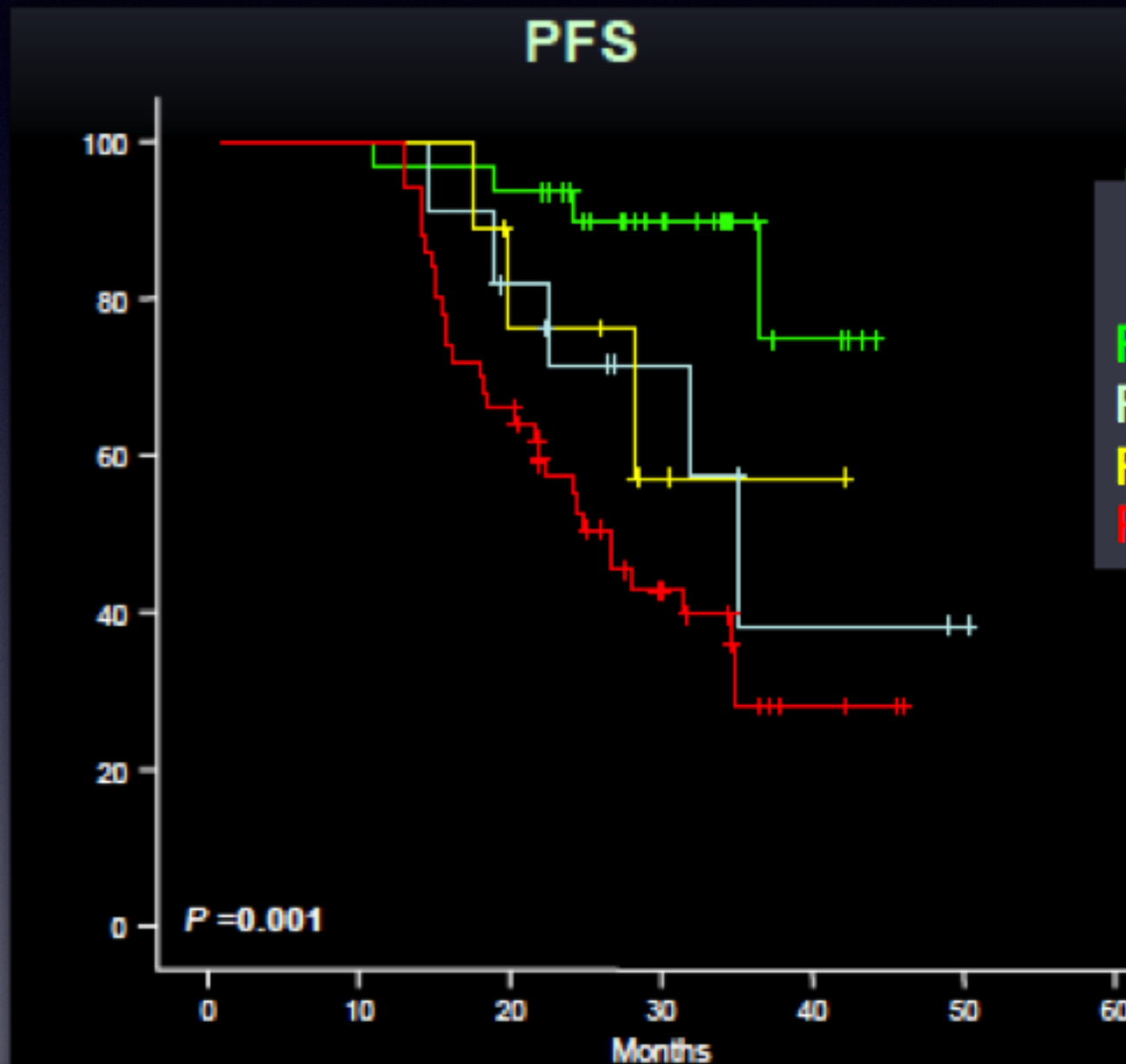


Tipos de respuesta



EMR: Citometría de Flujo

EMR



	PFS (3a)
RC inmunofenotípica	90%
RCs	38%
RC "clásica"	57%
PR	28%

Tratamientos “clásicos”

Primera Línea

Candidatos a TASPE

Esquema poliQT + TASPE

- Respuestas globales 50-60%
- Remisión Completa 10-15%
 - tras TASPE: 30%
- Supervivencia libre de progresión: 3 años
 - 10% largos supervivientes (>10a)
- Supervivencia global tras recaída 2 años
- Supervivencia Global 5 años

No candidatos a TASPE

Esquema MP (melfalán-prednisona)

- Respuestas globales 50-60%
- Remisión Completa <5%
- Duración 1ª respuesta: 1-2 años
- Supervivencia Global tras 1ª recaída: 1 año
- SG: 3-4 años

Tratamientos “nuevos”

- IMiDs (inmunomoduladores)
 - Talidomida
 - Lenalidomida (Revlimid)
 - Pomalidomida
- Inhibidores de Proteosoma
 - Bortezomib (Velcade)
 - Carfilzomib (pte EMEA)
- Agentes alquilantes
 - Bendamustina

Inicialmente empleados en el tratamiento del mieloma en recaída o refractario (MMRR), demostrando:

- Menos tóxicos
- Más efectivos
- Mejores resultados (inc SG)

Aproximación actual:
Incorporación en 1ª línea

- Estudio VISTA: VMP (Velcade)
- Estudio FIRST: Len-Dex (Revlimid)

Toxicidades

- **Quimioterapia:** médula ósea, mucosas, alopecia, intestinal
 - **Melfalán:** médula ósea, renal, intestinal
- **Corticoides:** TA, hiperglucemia, Cushing
- **Bortezomib:** neuropatía, trombopenia, cutánea (SC)
- **Talidomida:** neuropatía, trombosis, somnolencia, estreñimiento, cutánea
- **Lenalidomida:** médula ósea, trombosis, cutánea. Infecciones. Segundas neoplasias.

“Entorno Real” en Primera Línea (*AUTORIZADO*)

Candidatos

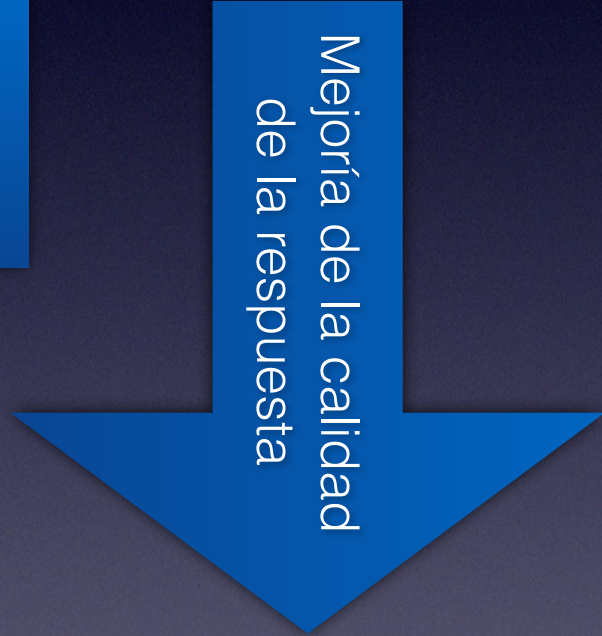
INDUCCIÓN

TASPE

No-Candidatos

INDUCCIÓN

Mejoría de la calidad
de la respuesta



“Entorno Real” en Primera Línea (*EVIDENCIA*)

Candidatos

INDUCCIÓN

TASPE

CONSOLIDACIÓN

MANTENIMIENTO

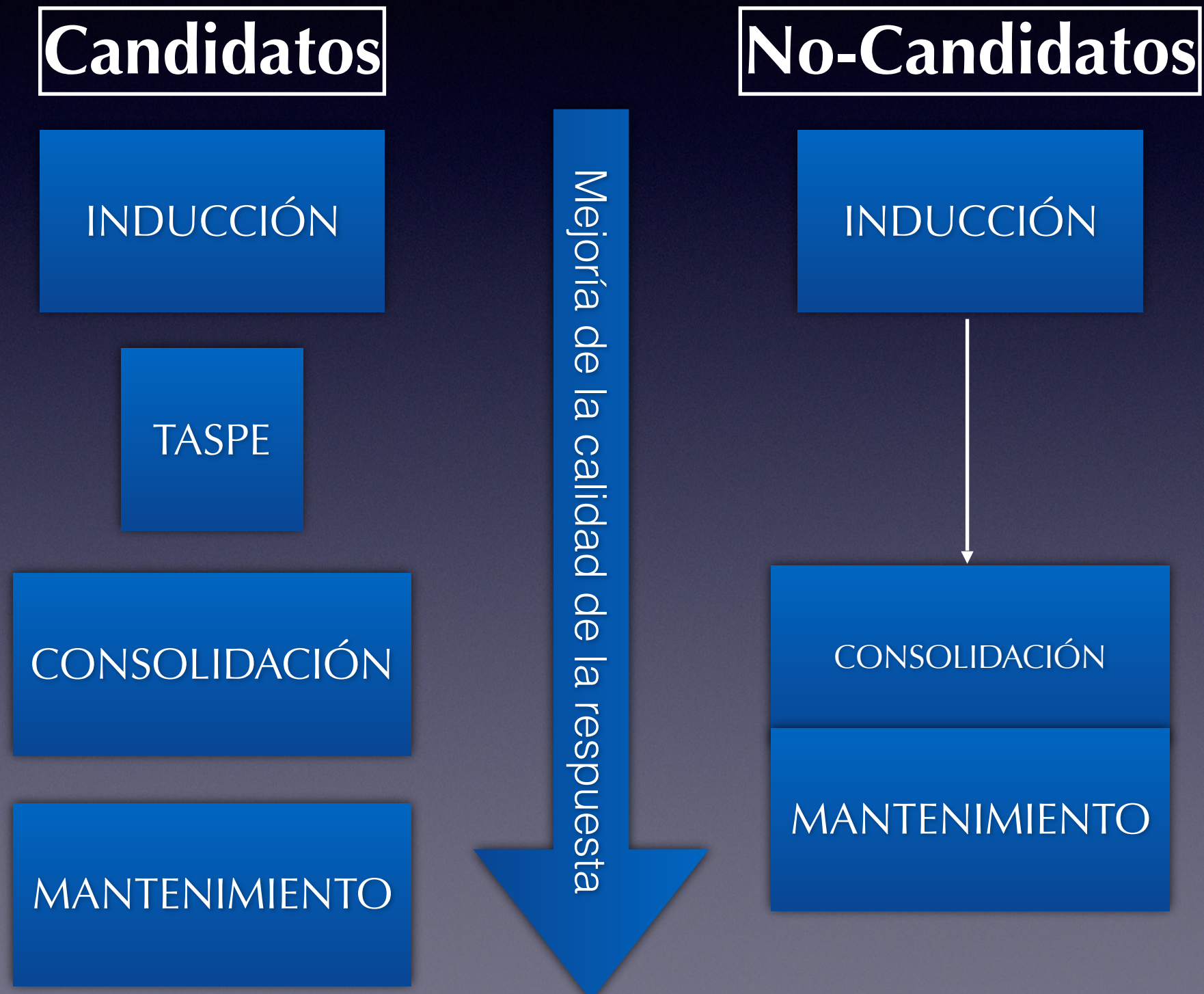
Mejoría de la calidad de la respuesta

No-Candidatos

INDUCCIÓN

MANTENIMIENTO

“Entorno Real” en Primera Línea (*ENSAYOS CLÍNICOS*)



Individualización del tratamiento

Envejecimiento

A PESAR DEL TEMOR Y EL RECHAZO QUE NUESTRA CULTURA
EJERCE SOBRE EL ENVEJECIMIENTO,
AL SER HUMANO NO LE QUEDA OTRA OPCIÓN QUE
ENVEJECER.

Es universal

Es irreversible

Es heterogéneo

Evaluación General del Paciente Geriátrico

Escala cromática

- Los individuos a medida que envejecen presentan variaciones desde el punto de vista fisiológico, psicológico y funcional
- Tener en cuenta la presencia de patología compleja
- No es fácil determinar el umbral entre la normalidad y el deterioro patológico
- Comprende:
 - la esfera física, funcional e instrumental
 - las esferas afectiva, cognoscitiva y social

Evaluación General del Paciente Geriátrico

¿Qué color tiene?

- Estado nutricional
- Co-morbilidad / polifarmacia
- Evaluación del estado funcional
 - Actividades básicas de la vida diaria
 - Actividades instrumentales de la vida diaria
 - Marcha y equilibrio
- Evaluación del área cognoscitiva
- Valoración social

Alteraciones Hematológicas en Geriatría

¿Qué color se refleja?

- Alteración Médula Ósea
 - “pobre” reserva medular
- Alteración Sangre Periférica
 - Cuantitativa
 - Cualitativa
- “Inmunosenescencia”

Individualización del tratamiento



MUSAC

Museo de Arte Contemporáneo de Castilla y León

Individualización del tratamiento

No hay dos pacientes iguales



Individualización del tratamiento

No hay dos pacientes iguales



ni dos momentos
iguales...

ni para el médico
ni para el paciente

MIELOMA MÚLTIPLE

Abordaje de tratamiento

Características del paciente

- Edad
- Comorbilidades
- Apoyo familiar / social
- Lugar de residencia

Características de la enfermedad

- Agresividad
- Marcadores Biológicos-Citogenética
- Tiempo para “conocer” al paciente y tolerancia/respuesta al tratamiento

¿Es candidato a TASPE??

UPTODATE (práctica clínica habitual)

Pacientes Candidatos hasta los 75 años

General eligibility requirements

Eligibility for autologous HCT in MM varies across countries and institutions. In most European countries, transplantation for myeloma is offered primarily to patients younger than 65 years of age. In the United States, a strict age limit is not used. Instead, decisions are made on a case-by-case basis based upon "physiologic age" and vary across institutions. (See "Determining eligibility for autologous hematopoietic cell transplantation".)

In most centers in the United States, patients with one or more of the following factors are not considered eligible for autologous HCT in myeloma:

- **Age >77 years**
- **Direct bilirubin >2.0 mg/dL (34.2 µmol/liter)**
- **Serum creatinine >2.5 mg/dL (221 µmol/liter) unless they are stable on chronic dialysis**
- **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 3 or 4 unless due to bone pain**
- **New York Heart Association functional status Class III or IV (table 4)**

These are guidelines and the decision on transplant eligibility should be made based on a risk-benefit assessment and the needs and wishes of the patient. Whether newer chemotherapeutic programs (eg, bortezomib, thalidomide, lenalidomide) will result in a reduced need for HCT is not known.

¿Qué tratamientos *podremos* ofrecer a este grupo de pacientes? Pacientes Candidatos hasta los 75 años

BIBLIOGRAFÍA

Age Is Not a Prognostic Variable With Autotransplants for Multiple Myeloma
Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years
Ayers,

Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial

Antonio Palumbo, Sara Bringhen, Maria Teresa Petrucci, Pellegrino Musto, Fausto Rossini, Martina Nunzi, Vito Micheleauta, Cesare Bergonzi, Anna Barbui, Tommaso Caravita, Antonio Capaldi, Patrizia Pregno, Tommasina Guglielmelli, Mariella Grasso,

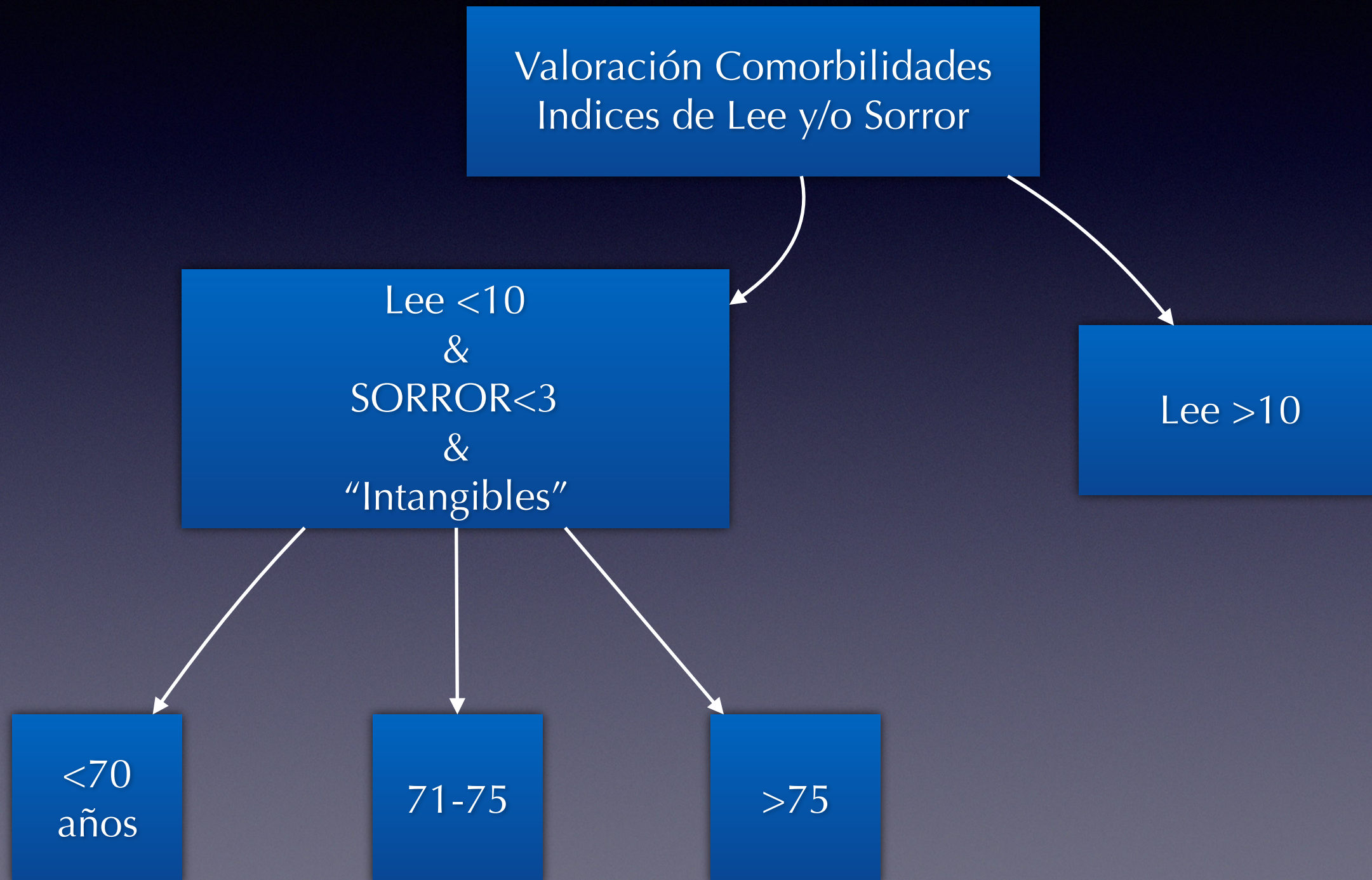
Vincenzo, Ange **Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with** elli, loccadoro

Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis

Shaji K. Kumar, * David Dingli, Martha Q. Lacy, Angela Dispenzieri, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, S. Vincent Rajkumar, Mark R. Litzow, and Morie A. Gertz

MIELOMA MÚLTIPLE

Abordaje de tratamiento en el paciente anciano



Pacientes Candidatos hasta los 70 años
...hasta que no se demuestre lo contrario...

“Un paciente mayor de 65 años es candidato si puede recibir potencialmente las dosis de Melfalán adecuadas en el acondicionamiento del TASPE”

(Oncoguía Mieloma Múltiple)

MIELOMA MÚLTIPLE

Tratamiento Integral

Tratamiento de soporte

- Revisión Medicaciones Previas: interacciones, efectos secundarios acumulados, insuficiencia renal
- Prevención de eventos relacionados con el MM
- Tratamiento antimieloma
- Profilaxis antiinfecciosa (vacunaciones, quimioprofilaxis), profilaxis antitrombótica, manejo ambulatorio, vigilancia neuropatía

MIELOMA MÚLTIPLE

Tratamiento Integral

Evaluación continua para minimizar riesgos

- Manejo precoz de complicaciones: tratamiento precoz cuadros febriles
- Tratamiento “precoz” de la recaída

Pacientes Candidatos hasta los 70 (vs 75) años

...hasta que no se demuestre lo contrario...

Características del paciente

- Comorbilidades: Sorrow
- Tolerancia al tratamiento
- INDUCCIÓN: VTD como en <65 años: (ligeros ajustes)
- TASPE: Melfalán 200 mg/m² como <65 años
 - Ajuste de dosis sólo si insuficiencia renal (indep de edad)
- CONSOLIDACIÓN/MANTENIMIENTO: tratamiento CONTINUO

Pacientes mayores NO candidatos Tratamiento de 1ª línea **Bortezomib-Melfalán-Prednisona**

Resumen
Oncoguía
Mieloma
Múltiple
2014

Versión 2.0

Grupo Cooperativo para el Estudio de
Gammapatías Monoclonales de Castilla y León

Bortezomib-Melfalán-Prednisona “Mejoras” últimos años

- **Bortezomib sc**
- Sustitución Melfalán por Ciclofosfamida (renal, citopenias)
- Prednisona vs Dexametasona (“inducción” y desescalado tras inducción)

Pacientes mayores NO candidatos Tratamiento de 1ª línea **Lenalidomida-Dexametasona + mantenimiento**

Resumen
Oncoguía
Mieloma
Múltiple
2014

Versión 2.0

Grupo Cooperativo para el Estudio de
Gammapatías Monoclonales de Castilla y León

- Tratamiento continuo
- Comodidad de administración
- Experiencia prolongada con Lenalidomida en MMRR

Pacientes mayores NO candidatos Tratamiento de 1ª línea **Talidomida-Melfalán-Prednisona**

Resumen
Oncoguía
Mieloma
Múltiple
2014

Versión 2.0

Grupo Cooperativo para el Estudio de
Gammapatías Monoclonales de Castilla y León

Mejoras introducidas en los últimos años
- Condicionadas por el envejecimiento y dispersión poblacional

- Mejor manejo Talidomida: ASEGURAR TOLERANCIA
 - 66-75 años dosis máxima 100 mg/d
 - >75 años dosis máxima 50/24-48 horas
 - Duración máxima tratamiento: 12 meses
 - Profilaxis complicaciones
- Sustitución Melfalán por Ciclofosfamida (renal, citopenias)
- Prednisona vs Dexametasona (“inducción” y desescalado tras inducción)

Pacientes mayores NO candidatos Tratamiento de 1ª línea **Otros**

SIEMPRE

- Manejo Sintomático
 - Dolor
 - Infecciones
- Quimioterapia de baja intensidad:
 - Ciclofosfamida
 - Corticoides
- Bifosfonatos

Práctica clínica habitual

Resultados Clínicos con la

Introducción Nuevos Fármacos

P0-316

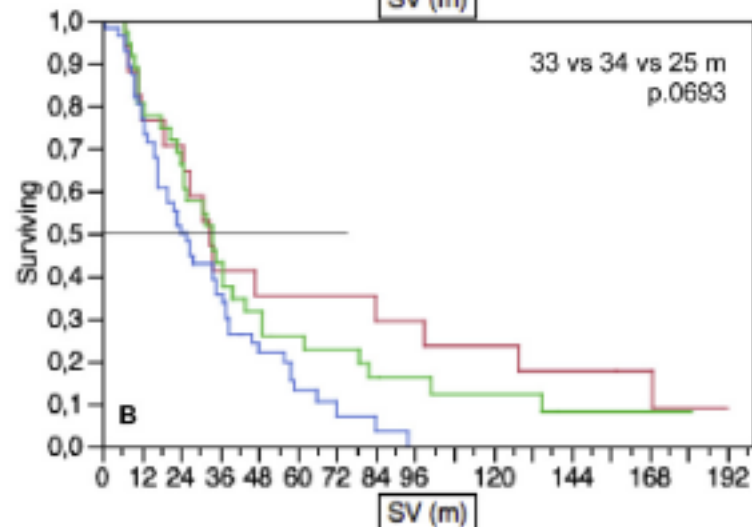
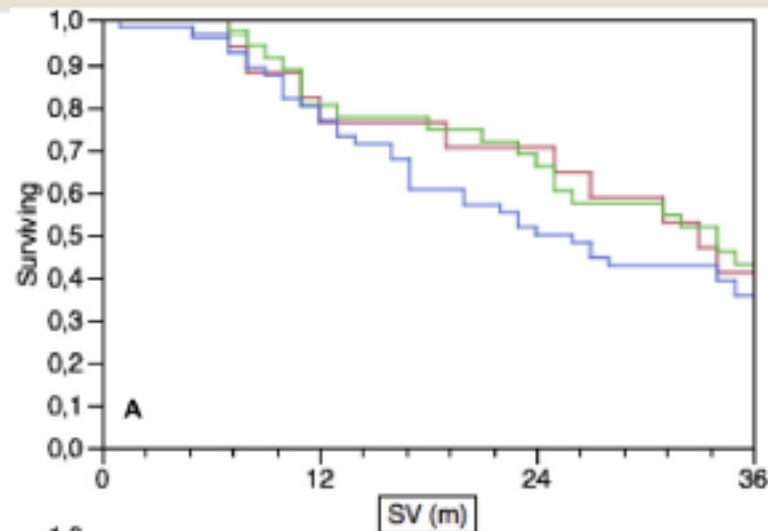
Intention to Treat vs Age of Diagnosis.
Analysis of Beneficial Effect of New Agents
in the Treatment of Newly Diagnosed
Multiple Myeloma (NDMM)

V. Martínez-Robles, S. Cerdá, M. Fuertes, B. Ballina,
L. Villalobos, P. Escribano, J.A. Rodríguez-García,
F. Escalante

Complejo Asistencial Universitario de León, Spain

INTENTION TO TREAT VS AGE OF
DIAGNOSIS. ANALYSIS OF BENEFICIAL
EFFECT OF NEW AGENTS IN THE
TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED
MULTIPLE MYELOMA (NDMM)

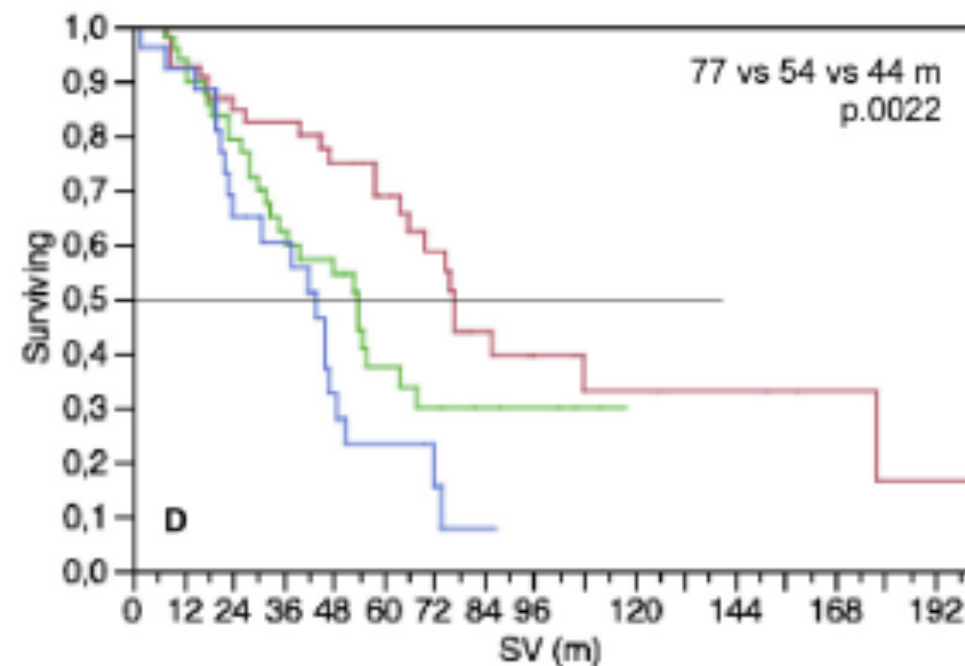
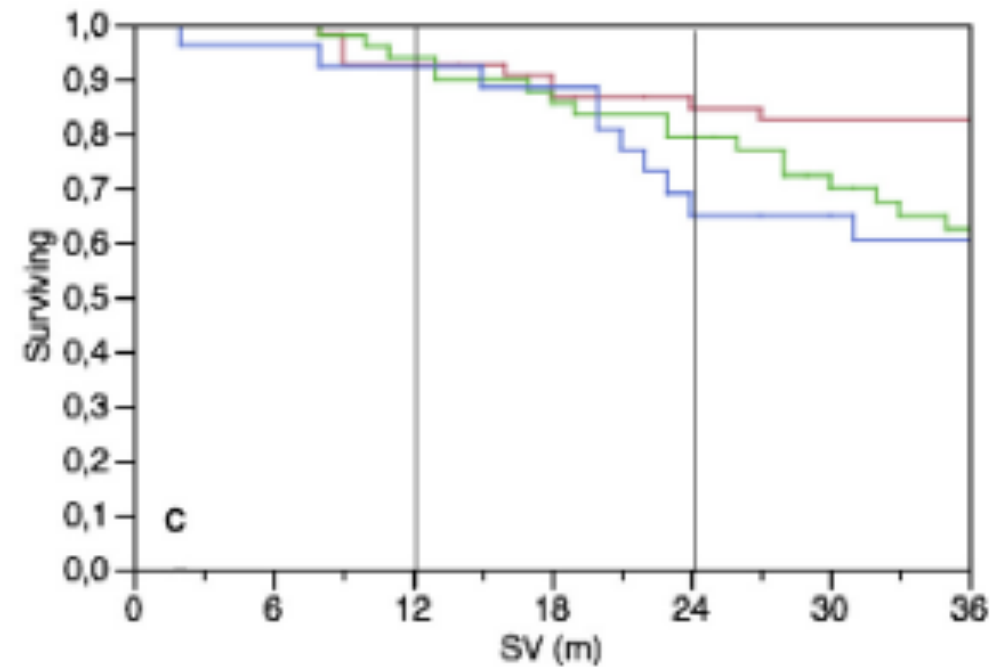
Fernando Escalante, Seila Cerdá, Marta Fuertes,
Violeta Martínez-Robles, Belén Ballina, Lavinia Villalobos,
Paola Escribano, José-Antonio Rodríguez-García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de León, LEÓN, Spain



NON-Exposed Patients.

A: 36 months Survival; **B:** Overall Survival

Red: <65y; Green: 66-75 y; Blue: >75 y



Exposed Patients.

C: 36 months Survival; **D:** Overall Survival

Red: <65y; Green: 66-75 y; Blue: >75 y

TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NUEVO DIAGNOSTICO (NDMM)

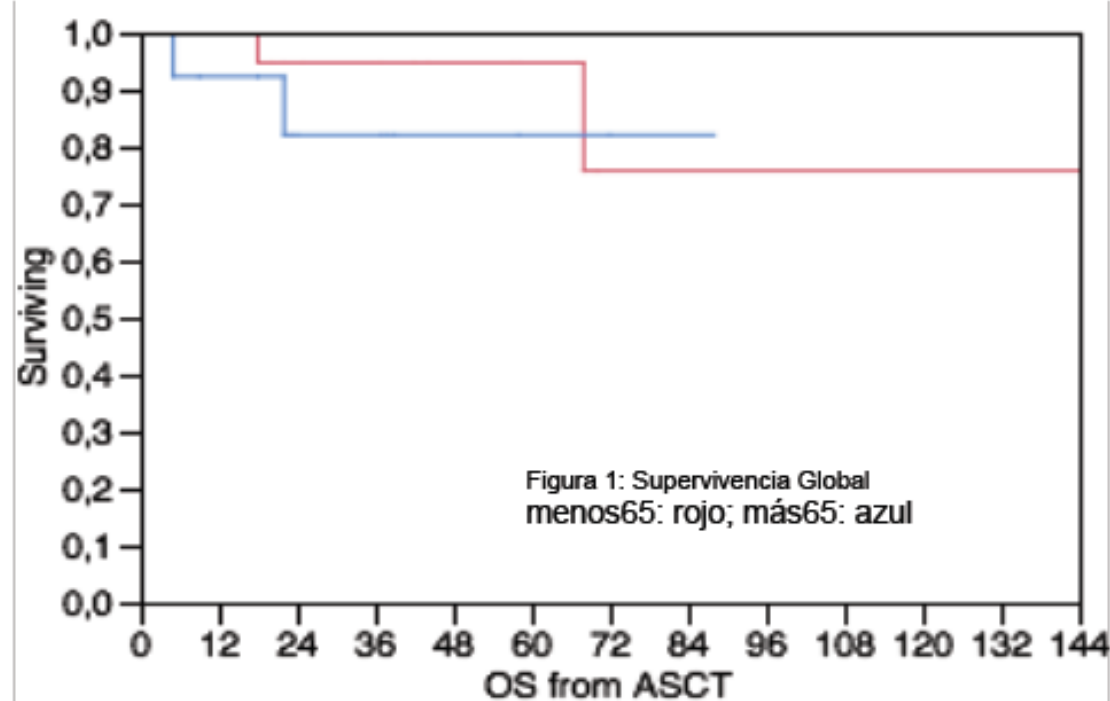


Table 1 Toxicities

	<65 y	>65y	p
	30 pts	14 pts	
	33 ASCTs	15 TASPEs	
AGE*	57 (46-65)	68 (66-71)	
CD34 infused*	3 (1.8-5)	3.15 (2.3-3.9)	ns
ANC>100/mm3*	9 (7-11)	10 (9-10)	ns
ANC>500/mm3*	10 (8-12)	11 (9-12)	ns
plt>20000/mm3*	12 (8-22)	11 (10-14)	ns
plt>50000/mm3*	19 (11-30)	14 (13-21)	ns
days of hospitalization*	21.2 (12-63)	20 (13-41)	ns
Red Cell Package Tx*	2 (0-10)	1 (0-2)	ns
Platelets Tx*	3 (1-7)	2 (1-4)	ns
Mucositis Grade*	1 (1-4)	1 (1-3)	ns
Number of febrile episodes*	1 (0-3)	1 (0-3)	ns
TRM*	0	0	ns

*median (range)

P0-117

Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in patients with newly diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) over 65 years

S. Cerdá, N. de, L. Heras, M. Fuertes, B. Ballina,
V. Martinez-Robles, P. Escribano,
J.-A. Rodríguez-García, F. Escalante

Complejo asistencial universitario de león

P0-149

Successful Stem Cell Collection in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Over 65 Years Old

C. Cecchini, N. de las Heras, P. Escribano,
M. Fuertes, V. Martínez-Robles, B. Ballina, S. Cerdá,
L. Villalobos, J.A. Rodríguez-García, J. Vidán,
F. Escalante

Complejo Asistencial Universitario De León, Spain

Mieloma en Recaída

El tratamiento de rescate debe ser individualizado dependiendo de:

- Edad.
- Tratamiento previo.
- Grado y duración de la respuesta.
- Reserva medular.
- Toxicidad residual de los tratamientos previos.
- Disponibilidad de fármacos.
- Facilidad de acceso al hospital.

Mieloma en Recaída

Tipos de tratamientos

Ensayo Clínico

Repetir el tratamiento inicial

Cambiar a otro grupo de fármacos

- Bortezomib $\longleftrightarrow$ IMiDs
- Nuevos fármacos

Puntos de mejora

- Definición paciente anciano: fit vs frágil
- Acceso limitado ensayos clínicos FASES INICIALES:
 - edad no condiciona su inclusión, pero:
 - comorbilidades, insuficiencia renal: SI
 - Ajuste de dosis provienen de recomendaciones de expertos
- Estudios tras autorización: datos de seguridad según práctica habitual
- Tratamientos limitados en el tiempo: no existe autorización de tratamientos continuados con Bortezomib / IMiDs

Alcántara
Extremadura

¿¿¿PREGUNTAS ???

GRACIAS