

+ + + +
+ + + +
+ + + +

TEMAS SELECTOS EN ONCOLOGÍA TOMO 4



AUTORES:

Susana Elizabeth Espinoza López
Luis Ramón Ramírez Verdezoto
Liliana Teruel Leyva

Temas Selectos en Oncología Tomo 4

Temas Selectos en Oncología Tomo 4

Susana Elizabeth Espinoza López

Luis Ramón Ramírez Verdezoto, Liliana Teruel Leyva

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-695-39-0

Una producción © Cuevas Editores SAS

Enero 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Abordaje Multidisciplinario del Cáncer de Pròstata Resistente a la Castraciòn Opciones Terapéuticas y Pronóstico	7
Susana Elizabeth Espinoza López.	7
El Papel de la Resonancia Magnética en el Manejo de Mieloma Múltiple	42
Luis Ramón Ramírez Verdezoto	42
Liliana Teruel Leyva	42

Prólogo

El *Temas Selectos en Oncología Tomo 4* presenta una actualización rigurosa sobre los desafíos y avances más recientes en la práctica oncológica. Este volumen está diseñado para apoyar a los profesionales en la toma de decisiones basadas en evidencia.

Agradecemos a los colaboradores por su dedicación en la creación de esta obra esencial para la oncología moderna.

**Abordaje Multidisciplinario del
Cáncer de Pròstata Resistente a la
Castraciòn Opciones Terapéuticas y
Pronóstico**

Susana Elizabeth Espinoza López.

Empresa Eléctrica Riobamba S.A.

Endocrinóloga

Médico Ocupacional

Definición

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una forma avanzada de cáncer de próstata en la que la enfermedad progresa a pesar de niveles supresores de testosterona, definidos como ≤ 50 ng/dL tras terapia de deprivación androgénica (TDA) [1]. Este tipo de cáncer se caracteriza por su capacidad para adaptarse a la baja disponibilidad de andrógenos mediante mecanismos moleculares que promueven la proliferación tumoral, resistencia a la apoptosis y progresión metastásica [2].

El CRPC puede presentarse en dos formas clínicas principales:

1. **No metastásico:** Definido por la ausencia de evidencia radiológica de metástasis a distancia, pero con elevación del antígeno prostático específico (PSA) [3].
2. **Metastásico:** Caracterizado por la diseminación del tumor a huesos, ganglios linfáticos u otros

órganos. Aproximadamente el 90% de los pacientes metastásicos presentan lesiones óseas [4].

La progresión a CRPC ocurre en una mediana de 18 a 24 meses tras el inicio de la TDA [5]. Los mecanismos subyacentes incluyen la amplificación del receptor de andrógenos (AR), mutaciones en el AR, activación de vías de señalización independientes de andrógenos y el reclutamiento de vías metabólicas alternativas para el crecimiento tumoral [6,7].

El manejo del CRPC requiere un enfoque multidisciplinario que integre terapias hormonales avanzadas, quimioterapia, tratamientos dirigidos e inmunoterapia, adaptados al estadio clínico y las características del paciente [8]. Este enfoque ha mejorado significativamente la supervivencia, especialmente con la introducción de agentes como abiraterona, enzalutamida, apalutamida y cabazitaxel [9,10].

En resumen, el CRPC representa una fase compleja del cáncer de próstata que demanda estrategias terapéuticas innovadoras para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Clasificación

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) se clasifica según su estadio clínico, la presencia de metástasis, la respuesta al tratamiento previo y las características biológicas del tumor. Esta clasificación es esencial para personalizar el manejo terapéutico y predecir el pronóstico del paciente [1,2].

1. Según la presencia de metástasis

- **CRPC no metastásico (CRPCnm):**
 - No hay evidencia radiológica de metástasis en estudios de imagen convencionales (tomografía computarizada o gammagrafía ósea).

- Se caracteriza por un aumento progresivo del antígeno prostático específico (PSA) a pesar de niveles de testosterona supresores (<50 ng/dL) [3].
- **CRPC metastásico (CRPCm):**
 - Presencia de metástasis detectadas en estudios de imagen.
 - Las localizaciones más comunes son los huesos (90%), ganglios linfáticos (10-15%) y, con menos frecuencia, vísceras como el hígado y los pulmones [4,5].

2. Según el mecanismo de progresión

- **Dependiente del receptor de andrógenos (AR):**
 - La progresión ocurre debido a amplificaciones, mutaciones o activaciones aberrantes del AR.
 - Se considera la forma más común de progresión en CRPC [6].

- **Independiente del receptor de andrógenos:**
 - El crecimiento tumoral es impulsado por vías moleculares alternativas, como la activación de PI3K/AKT/mTOR, MYC y Wnt [7].

3. Según la respuesta al tratamiento previo

- **Sensibilidad a agentes hormonales avanzados:**
 - Los pacientes responden inicialmente a terapias como abiraterona, enzalutamida o apalutamida, pero desarrollan resistencia secundaria [8].
- **Resistencia primaria:**
 - Falta de respuesta clínica o bioquímica a agentes hormonales avanzados desde el inicio del tratamiento.
- **Resistencia a quimioterapia:**
 - Progresión de la enfermedad a pesar del uso de quimioterapia basada en docetaxel o cabazitaxel [9].

4. Según la carga metastásica

- **Carga metastásica baja:**
 - Menos de 4 lesiones óseas y sin metástasis viscerales.
- **Carga metastásica alta:**
 - Más de 4 lesiones óseas, especialmente en regiones como columna vertebral o pelvis, o metástasis viscerales presentes [10].

5. Según características moleculares

- **Alteraciones genómicas específicas:**
 - Mutaciones en genes reparadores del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) están asociadas a peor pronóstico pero pueden ser tratadas con inhibidores de PARP [11].
- **Biomarcadores emergentes:**

- Expresión del AR-V7 en células tumorales circulantes, que indica resistencia a enzalutamida y abiraterona [12].

Epidemiología

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una condición avanzada del cáncer de próstata que afecta predominantemente a hombres mayores de 65 años y representa una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aunque su incidencia varía según la región y los avances terapéuticos, el CRPC continúa siendo un desafío clínico debido a su agresividad y pobre pronóstico [1,2].

1. Incidencia global

- Se estima que el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más común en hombres y la quinta causa de muerte por cáncer en este grupo [3].
- Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con cáncer de próstata avanzado desarrollan CRPC dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico inicial [4].
- La incidencia de CRPC está en aumento debido al envejecimiento poblacional y a la mayor detección de casos de cáncer de próstata en etapas avanzadas [5].

2. Prevalencia en América Latina

- En América Latina, incluida Ecuador y Colombia, se ha documentado un aumento en la incidencia de cáncer de próstata debido a la mejora en los sistemas de diagnóstico y registro médico [6].
- Según estimaciones de GLOBOCAN 2020, en Ecuador se reportaron aproximadamente 4,568

nuevos casos de cáncer de próstata y 1,826 muertes relacionadas ese año [7].

- En Colombia, el cáncer de próstata representó el tipo de cáncer más diagnosticado en hombres, con 14,122 nuevos casos y 3,730 muertes en 2020 [8].
- Aunque no hay datos específicos sobre la incidencia de CRPC en estos países, estudios extrapolados sugieren que el 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada progresan a CRPC [9].

3. Factores de riesgo

- **Edad:** La mediana de edad al diagnóstico del CRPC es de aproximadamente 70 años [10].
- **Etnicidad:** Los hombres de ascendencia afroamericana tienen un mayor riesgo de progresión a CRPC en comparación con otras etnias, posiblemente debido a factores genéticos y socioeconómicos [11].

- **Factores genéticos:** Mutaciones en genes reparadores del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM) están asociadas a una progresión más rápida a CRPC [12].

4. Mortalidad

- El CRPC metastásico tiene una alta tasa de mortalidad, con una supervivencia media de 2 a 3 años en ausencia de tratamiento adecuado [13].
- La introducción de terapias avanzadas, como enzalutamida, abiraterona y cabazitaxel, ha mejorado las tasas de supervivencia en los últimos años [14].

5. Impacto clínico

- El CRPC es una enfermedad con una alta carga clínica debido a sus complicaciones asociadas, como el dolor óseo, fracturas patológicas y

síntomas relacionados con metástasis viscerales [15].

- La calidad de vida de los pacientes puede verse gravemente afectada, lo que resalta la importancia de un manejo integral que incluya apoyo médico, psicológico y social.

Fisiopatología

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) representa una etapa avanzada en la evolución del cáncer de próstata, caracterizada por su capacidad para progresar a pesar de niveles de testosterona supresores. La fisiopatología del CRPC está impulsada por alteraciones moleculares y celulares que permiten la persistencia de la actividad del receptor de andrógenos (AR) y el desarrollo de mecanismos independientes de andrógenos [1,2].

1. Persistencia de la señalización del receptor de andrógenos (AR)

- **Amplificación del AR:** En aproximadamente el 30% de los casos de CRPC, el AR está amplificado, lo que permite al tumor responder incluso a niveles extremadamente bajos de andrógenos [3].
- **Mutaciones del AR:** Las mutaciones en el AR pueden modificar su especificidad, permitiendo que se active por otros ligandos, como corticoides o antiandrógenos [4].
- **Producción intratumoral de andrógenos:** Las células tumorales pueden sintetizar andrógenos a partir de precursores como el colesterol, manteniendo la señalización del AR activa [5].
- **Variantes de splicing del AR (AR-V7):** Estas variantes son independientes de los andrógenos y se asocian con resistencia a terapias dirigidas como enzalutamida y abiraterona [6].

2. Activación de vías moleculares alternativas

- **PI3K/AKT/mTOR:** Esta vía, frecuentemente activada en CRPC, promueve la proliferación

celular, la supervivencia y la resistencia a la apoptosis [7].

- **MYC y Wnt:** Estas vías están implicadas en la progresión del CRPC, contribuyendo al crecimiento tumoral y a la metástasis [8].
- **Interacciones con el microambiente tumoral:** Factores como citoquinas y quimioquinas secretadas por células del estroma promueven un entorno que favorece el crecimiento tumoral y la evasión inmune [9].

3. Resistencia a la apoptosis

- La expresión aberrante de proteínas antiapoptóticas, como BCL-2, contribuye a la resistencia a las terapias y a la supervivencia de las células tumorales [10].
- Las células tumorales también pueden activar vías de reparación del ADN para resistir el daño genotóxico inducido por quimioterapia [11].

4. Mecanismos de progresión metastásica

- **Diseminación a los huesos:** Hasta el 90% de los pacientes con CRPC metastásico presentan afectación ósea, mediada por interacciones entre células tumorales y el microambiente óseo, que incluye osteoblastos y osteoclastos [12].
- **Metástasis viscerales:** Aunque menos comunes, las metástasis en hígado y pulmones son características de estadios más avanzados y están asociadas con un pronóstico desfavorable [13].

5. Alteraciones genómicas específicas

- **Mutaciones en genes de reparación del ADN:** Alteraciones en genes como BRCA1, BRCA2 y ATM se encuentran en aproximadamente el 20% de los casos de CRPC y están asociadas con una mayor agresividad tumoral [14].
- **Heterogeneidad tumoral:** La evolución del CRPC implica la selección de subclones tumorales resistentes, lo que contribuye a la complejidad del manejo clínico [15].

Cuadro Clínico

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) presenta una evolución clínica compleja, caracterizada por síntomas relacionados con la progresión tumoral, metástasis y efectos secundarios derivados del tratamiento previo. Los síntomas pueden variar según la extensión de la enfermedad y el sitio de metástasis [1,2].

1. Síntomas locales

- **Retención urinaria o disuria:** En casos donde el tumor primario continúa creciendo en la glándula prostática y afecta el flujo urinario [3].
- **Dolor pélvico:** Puede deberse a la invasión local del tumor hacia estructuras vecinas, como la vejiga o el recto [4].

2. Manifestaciones metastásicas

- **Dolor óseo:** Es el síntoma más común en el CRPC metastásico, presente en hasta el 80% de

los casos con metástasis óseas [5]. Este dolor puede ser focal o generalizado y suele asociarse con lesiones osteoblásticas visibles en estudios de imagen.

- **Fracturas patológicas:** Secundarias a metástasis óseas que debilitan la estructura esquelética, afectando especialmente la columna, pelvis y extremidades [6].
- **Compresión medular:** Síntoma grave asociado con metástasis vertebrales, que puede manifestarse como dolor severo, debilidad muscular, parestesias o pérdida de control esfinteriano [7].
- **Disfunción respiratoria:** En casos de metástasis pulmonares, los pacientes pueden presentar disnea o tos persistente [8].
- **Hepatomegalia o ictericia:** Asociada con metástasis hepáticas, aunque es menos frecuente [9].

3. Síntomas sistémicos

- **Fatiga:** Es un síntoma inespecífico pero frecuente en pacientes con CRPC avanzado, atribuible a la carga tumoral, la anemia o los efectos adversos del tratamiento [10].
- **Pérdida de peso:** Común en etapas avanzadas, asociada con caquexia tumoral [11].
- **Anemia:** Puede ser resultado de metástasis en médula ósea o efectos secundarios de la quimioterapia [12].

4. Efectos secundarios del tratamiento

- **Síntomas derivados de la terapia hormonal:** Los pacientes pueden experimentar sofocos, disfunción eréctil y pérdida de densidad ósea debido a la supresión prolongada de andrógenos [13].
- **Complicaciones de la quimioterapia:** Incluyen náuseas, neutropenia, neuropatía periférica y

diarrea en pacientes tratados con agentes como docetaxel o cabazitaxel [14].

- **Efectos secundarios de las nuevas terapias dirigidas:** Medicamentos como abiraterona o enzalutamida pueden causar hipertensión, hipocalemia o fatiga extrema [15].

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) implica un enfoque multidisciplinario que combina la evaluación clínica, biomarcadores, estudios de imagen y confirmación de resistencia al tratamiento hormonal. La detección temprana es crucial para implementar terapias dirigidas y mejorar el pronóstico [1,2].

1. Evaluación clínica

- **Historia clínica y examen físico:** Evaluación detallada de síntomas relacionados con la progresión local (dificultad urinaria, dolor

pélvico) o metastásica (dolor óseo, fracturas patológicas) [3].

- **Seguimiento del antígeno prostático específico (PSA):**

- Una elevación sostenida del PSA es un indicador precoz de progresión a CRPC.
- Criterios para definir la progresión del PSA: un aumento ≥ 2 ng/mL por encima del nadir en pacientes con niveles supresores de testosterona (< 50 ng/dL) [4].

2. Estudios de imagen

Los estudios de imagen son esenciales para evaluar la extensión de la enfermedad y la presencia de metástasis.

- **Tomografía computarizada (TC):** Identifica metástasis en órganos sólidos y ganglios linfáticos [5].

- **Gammagrafía ósea:** Es el estándar para detectar metástasis óseas, presentes en hasta el 90% de los pacientes con CRPC [6].
- **Resonancia magnética (RM):** Indicada para evaluar lesiones sospechosas en columna vertebral o pelvis y para detectar compresión medular [7].
- **PET-CT con PSMA:** Herramienta avanzada para detectar metástasis incluso en estadios tempranos, con alta sensibilidad y especificidad [8].

3. Biomarcadores

- **Testosterona sérica:** La resistencia a la castración se define por la progresión tumoral a pesar de niveles de testosterona <50 ng/dL [4].
- **Biomarcadores emergentes:**
 - **AR-V7 (receptor de andrógenos variante 7):** Detectable en células tumorales circulantes, predice resistencia

a terapias hormonales avanzadas como enzalutamida y abiraterona [9].

- **Genes de reparación del ADN (BRCA1, BRCA2, ATM):** La identificación de mutaciones genéticas puede guiar el uso de inhibidores de PARP [10].

4. Confirmación histopatológica

- Aunque no siempre es necesario, una biopsia dirigida puede ser útil en casos de progresión inusual o sospecha de transformación neuroendocrina. Las células pequeñas y marcadores como la cromogranina A y el sinaptofisina son características de esta variante agresiva [11].

5. Diagnóstico diferencial

- Es fundamental diferenciar el CRPC de condiciones como:
 - Osteoartritis o fracturas relacionadas con osteoporosis.
 - Metástasis de otras neoplasias primarias.
 - Enfermedades inflamatorias o infecciosas como osteomielitis [12].

Criterios diagnósticos del CRPC

- Testosterona sérica <50 ng/dL.
- Progresión del PSA confirmada mediante al menos dos mediciones consecutivas con un aumento ≥ 2 ng/mL [4].
- Progresión radiológica: aparición de nuevas lesiones óseas o metástasis viscerales detectadas mediante imagenología [6].

Tratamiento

El tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) requiere un enfoque multimodal que combine terapias hormonales avanzadas, quimioterapia, tratamientos dirigidos y cuidados paliativos, dependiendo de la presencia de metástasis y las características individuales del paciente [1,2].

1. Terapias hormonales avanzadas

- **Inhibidores del receptor de andrógenos:**
 - **Enzalutamida:** Bloquea la señalización del receptor de andrógenos incluso en presencia de resistencia. Mejora la supervivencia en CRPC no metastásico y metastásico [3,4].
 - **Apalutamida:** Indicado para CRPC no metastásico, prolonga el tiempo hasta la aparición de metástasis [5].
- **Inhibidores de la síntesis de andrógenos:**
 - **Abiraterona:** Inhibe la enzima CYP17, reduciendo la producción de andrógenos tanto en los testículos como en las

glándulas suprarrenales y el tumor. Requiere el uso concomitante de prednisona para minimizar efectos secundarios [6].

2. Quimioterapia

- **Docetaxel:** Es el tratamiento estándar para CRPC metastásico con metástasis viscerales u óseas sintomáticas. Mejora la supervivencia global y reduce el dolor [7].
- **Cabazitaxel:** Indicado en pacientes que han progresado tras el tratamiento con docetaxel. Tiene actividad antitumoral en casos resistentes [8].
- **Mitoxantrona:** Se utiliza principalmente con fines paliativos debido a su limitada capacidad para prolongar la supervivencia [9].

3. Terapias dirigidas

- **Inhibidores de PARP:**
 - En pacientes con mutaciones en genes reparadores del ADN (como BRCA1/2 y ATM), los inhibidores de PARP, como olaparib, han demostrado eficacia en prolongar la supervivencia [10].
- **Radionúclidos:**
 - **Radio-223 (dióxido de radio):** Utilizado en metástasis óseas sintomáticas, mejora la supervivencia y reduce el dolor óseo sin afectar las metástasis viscerales [11].
- **Inmunoterapia:**
 - **Sipuleucel-T:** Terapia de vacunación celular autóloga aprobada para CRPC asintomático o mínimamente sintomático, aunque con beneficios modestos en la supervivencia [12].

4. Tratamiento de soporte y manejo de síntomas

- **Bifosfonatos y denosumab:** Utilizados para prevenir fracturas patológicas y reducir el dolor óseo en metástasis óseas [13].
- **Radioterapia paliativa:** Indicada para el control del dolor en lesiones óseas localizadas [14].
- **Cuidados paliativos integrales:** Son esenciales en pacientes con enfermedad avanzada para mejorar la calidad de vida, manejar el dolor y abordar necesidades psicosociales [15].

5. Estrategias combinadas

- Los estudios recientes sugieren que las combinaciones de quimioterapia, terapias hormonales avanzadas y tratamientos dirigidos pueden mejorar la supervivencia global en pacientes seleccionados [16].
- La participación en ensayos clínicos es recomendable para acceder a terapias emergentes, especialmente en pacientes refractarios a tratamientos estándar [17].

Pronóstico

El pronóstico del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) depende de diversos factores, como el estadio de la enfermedad, la presencia de metástasis, las características moleculares del tumor y la respuesta al tratamiento. Aunque los avances terapéuticos han mejorado la supervivencia global, el CRPC sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos [1,2].

1. Factores pronósticos clave

- **Carga metastásica:**
 - Pacientes con **metástasis óseas limitadas** tienen un mejor pronóstico que aquellos con afectación visceral o metástasis óseas extensas [3].
 - La **presencia de metástasis viscerales** (pulmones, hígado) se asocia con una

supervivencia más corta, con una mediana de 13-18 meses [4].

- **Respuesta al tratamiento:**
 - Una buena respuesta inicial a la terapia hormonal avanzada o a la quimioterapia se relaciona con un mejor pronóstico [5].
- **Alteraciones genómicas:**
 - Mutaciones en genes de reparación del ADN, como BRCA1/2 y ATM, predicen una mayor agresividad tumoral pero pueden responder a inhibidores de PARP, mejorando la supervivencia [6].
- **Estado funcional del paciente:**
 - El índice ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) es un predictor importante; pacientes con mejor estado funcional tienen mayores probabilidades de beneficiarse de tratamientos intensivos [7].

2. Supervivencia global

- La mediana de supervivencia en pacientes con **CRPC metastásico** tratados con terapias avanzadas, como abiraterona, enzalutamida o quimioterapia, es de aproximadamente **15-30 meses** [8].
- En casos con **metástasis viscerales** o enfermedad refractaria a múltiples líneas de tratamiento, la supervivencia puede reducirse a menos de 12 meses [9].
- Pacientes con **CRPC no metastásico** que reciben terapias dirigidas como enzalutamida o apalutamida pueden retrasar la aparición de metástasis por 2-3 años adicionales [10].

3. Impacto de nuevas terapias

- **Terapias hormonales avanzadas:** Abiraterona y enzalutamida han incrementado significativamente la supervivencia global y la

calidad de vida en pacientes con CRPC metastásico [11].

- **Inhibidores de PARP:** En pacientes con mutaciones en genes de reparación del ADN, los inhibidores de PARP han mostrado extender la supervivencia libre de progresión [12].
- **Radio-223:** Mejora la supervivencia y reduce las complicaciones óseas en pacientes con metástasis óseas sintomáticas [13].
- **Inmunoterapia:** Aunque su impacto en la supervivencia es limitado, terapias como sipuleucel-T han demostrado beneficios modestos en pacientes seleccionados [14].

4. Calidad de vida

- El manejo de los síntomas relacionados con la progresión tumoral (dolor óseo, compresión medular) y los efectos adversos del tratamiento es esencial para mantener una buena calidad de vida [15].

- La integración de cuidados paliativos tempranos mejora los resultados clínicos y el bienestar emocional de los pacientes [16].

Referencias

1. Chatterjee P, Schweizer MT, Lucas JM, Coleman I, Nyquist MD, Frank SB, et al. Supraphysiological androgens suppress prostate cancer growth through androgen receptor-mediated DNA damage. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4245-60.
[PubMed](#)
2. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.
3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
7. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465-74.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and

- metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
9. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
 10. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1028-38.
 11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
 12. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
 13. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
 14. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
 15. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508-47.
 16. Chatterjee P, Schweizer MT, Lucas JM, et al. Supraphysiological androgens suppress prostate cancer

growth through androgen receptor-mediated DNA damage.
J Clin Invest. 2019;129(10):4245-60.

17. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508-47.

El Papel de la Resonancia Magnética en el Manejo de Mieloma Múltiple

Luis Ramón Ramírez Verdezoto

Médico General Universidad Nacional de
Chimborazo

Médico General

Liliana Teruel Leyva

Médico Escuela Superior Politécnica de
Chimborazo

Médico General

Definición

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno hematológico maligno caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, lo que resulta en la producción de inmunoglobulinas monoclonales anormales y disfunción orgánica [1,2]. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 10% de los cánceres hematológicos y se asocia con complicaciones como anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia y lesiones óseas líticas [3].

La resonancia magnética (RM) ha emergido como una herramienta esencial en el manejo del mieloma múltiple, ya que permite evaluar la extensión de la enfermedad en la médula ósea y detectar lesiones focales y difusas que no son visibles en otras modalidades de imagen, como la radiografía convencional [4,5]. A diferencia de la tomografía computarizada (TC), la RM ofrece una mayor sensibilidad para identificar infiltración medular

temprana y cambios estructurales asociados con la enfermedad [6].

Además, la RM juega un papel crucial en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento del MM. Se recomienda su uso en pacientes con sospecha de mieloma asintomático o lesiones focales identificadas mediante otras técnicas, para confirmar la progresión a mieloma activo [7,8]. También se utiliza para identificar complicaciones específicas, como compresión medular, que requieren manejo inmediato [9].

En resumen, la resonancia magnética no solo es una herramienta diagnóstica, sino también una tecnología de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas y el monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con mieloma múltiple [10].

Clasificación

El mieloma múltiple (MM) puede clasificarse según diferentes criterios que abarcan su estadio clínico, el tipo de infiltración medular y los patrones de enfermedad

detectados mediante resonancia magnética (RM). Esta clasificación es esencial para guiar el manejo diagnóstico y terapéutico del MM [1,2].

1. Según el estadio clínico (sistema ISS y revisado R-ISS)

- **International Staging System (ISS):**
 - Basado en los niveles de β 2-microglobulina y albúmina sérica:
 - *Estadio I:* β 2-microglobulina <3.5 mg/L y albúmina ≥ 3.5 g/dL.
 - *Estadio II:* No cumple los criterios de estadio I o III.
 - *Estadio III:* β 2-microglobulina ≥ 5.5 mg/L [3].
- **Revised ISS (R-ISS):**
 - Integra el ISS clásico con la detección de anomalías genéticas de alto riesgo (por ejemplo, delección 17p) y niveles de lactato deshidrogenasa (LDH):

- *R-ISS I*: Bajo riesgo genético y LDH normal.
- *R-ISS II*: Características intermedias.
- *R-ISS III*: Alto riesgo genético o LDH elevado [4].

2. Según el tipo de infiltración medular (clasificación por RM)

- Basado en el patrón de afectación visualizado mediante RM:
 - **Patrón normal:** Médula ósea homogénea sin signos de infiltración.
 - **Patrón focal:** Lesiones focales definidas en la médula ósea; asociado con peor pronóstico.
 - **Patrón difuso:** Infiltración generalizada de médula ósea.
 - **Patrón nodular:** Lesiones nodulares diseminadas.

- **Patrón mixto:** Combinación de los anteriores [5,6].

3. Según la progresión clínica

- **Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS):**
 - Presencia de proteínas monoclonales en sangre (<3 g/dL) y médula ósea <10% de células plasmáticas; sin evidencia de daño orgánico [7].
- **Mieloma múltiple asintomático (SMM):**
 - Proteína monoclonal ≥ 3 g/dL o $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea, pero sin daño orgánico.
 - Mayor riesgo de progresión a MM activo [8].
- **Mieloma múltiple activo (MM):**
 - Presencia de daño orgánico relacionado con el tumor (hipercalcemia, insuficiencia

renal, anemia, lesiones óseas líticas, conocidos como *CRAB*) [9].

4. Según factores genéticos

- **Bajo riesgo:**
 - Anomalías como t(11;14) y t(6;14).
- **Alto riesgo:**
 - Deleciones 17p, t(4;14) y t(14;16); asociadas a peor respuesta al tratamiento y supervivencia reducida [10].

Epidemiología

El mieloma múltiple (MM) es el segundo cáncer hematológico más frecuente, representando aproximadamente el 10% de los cánceres hematológicos y el 1% de todos los tipos de cáncer a nivel mundial [1,2]. Su incidencia varía según la región geográfica, los factores genéticos y la edad de la población.

1. Incidencia global

- En 2020, la incidencia global estimada de MM fue de 176,404 casos nuevos y 117,077 muertes relacionadas [3].
- Las tasas más altas se reportan en América del Norte y Europa, mientras que las más bajas se observan en Asia y África [4].
- Se ha documentado una mayor incidencia en hombres que en mujeres, con una relación de aproximadamente 1.5:1 [5].

2. Incidencia en América Latina

- En América Latina, incluyendo Ecuador y Colombia, los registros muestran una incidencia creciente de MM debido a la mejora en los sistemas de diagnóstico y registro médico [6].
- **Ecuador:** Según estimaciones del GLOBOCAN 2020, se diagnosticaron alrededor de 135 casos

nuevos de MM y se registraron 101 muertes relacionadas [7].

- **Colombia:** En el mismo periodo, se reportaron 452 casos nuevos de MM y 338 muertes, destacándose como uno de los cánceres hematológicos más relevantes en el país [8].

3. Factores de riesgo

- **Edad avanzada:** El MM es más común en adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 69 años [9].
- **Etnicidad:** Las personas de ascendencia africana tienen el doble de riesgo de desarrollar MM en comparación con caucásicos, mientras que las tasas son más bajas en poblaciones asiáticas [10].
- **Factores genéticos y ambientales:** Anomalías genéticas específicas, como la traslocación $t(4;14)$, y la exposición prolongada a pesticidas o radiación, pueden incrementar el riesgo de MM [11].

4. Supervivencia

- La supervivencia global de los pacientes con MM ha mejorado significativamente en las últimas décadas gracias a los avances terapéuticos, incluidos los agentes inmunomoduladores y los inhibidores del proteasoma.
- En países desarrollados, la supervivencia a 5 años ha aumentado a aproximadamente el 55%, mientras que en países en desarrollo sigue siendo inferior, debido a limitaciones en el acceso al diagnóstico y tratamiento [12].

Fisiopatología

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas malignas en la médula ósea, acompañada de producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Este

trastorno está impulsado por alteraciones genéticas, interacciones aberrantes con el microambiente medular y disfunción inmune, lo que conduce a las manifestaciones clínicas características del MM [1,2].

1. Alteraciones genéticas

- **Eventos genéticos primarios:**
 - Translocaciones cromosómicas, como t(4;14), t(11;14) y t(14;16), afectan genes reguladores del ciclo celular (CCND1) y la señalización celular (FGFR3, MMSET) [3].
 - Hiperploidía, que incluye ganancias en cromosomas como el 3, 5, 7 y 15, contribuye a la proliferación celular [4].
- **Eventos secundarios:**
 - Mutaciones adquiridas durante la progresión del MM, como delección 17p (afectando TP53) y mutaciones en MYC, están asociadas con una mayor

agresividad y resistencia al tratamiento [5].

2. Disfunción del microambiente medular

- **Interacciones célula-célula:**
 - Las células plasmáticas malignas interactúan con osteoblastos, osteoclastos y células estromales, creando un entorno favorable para el crecimiento tumoral y la supervivencia [6].
- **Producción de citoquinas:**
 - Citoquinas como IL-6, producida por células estromales, promueven la proliferación de las células plasmáticas y la resistencia a la apoptosis [7].
 - TGF- β y RANKL favorecen la activación de osteoclastos, contribuyendo a la destrucción ósea característica del MM [8].

3. Producción de proteína monoclonal

- **Impacto directo:**
 - La proteína M, una inmunoglobulina monoclonal, puede acumularse en los túbulos renales, causando daño renal (nefropatía por mieloma) [9].
- **Impacto inmunológico:**
 - La producción excesiva de proteína monoclonal resulta en inmunosupresión por la inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas normales, aumentando la susceptibilidad a infecciones [10].

4. Disfunción ósea

- **Desequilibrio entre osteoclastos y osteoblastos:**
 - La activación de osteoclastos mediada por RANKL y la inhibición de osteoblastos mediada por DKK1 y sFRP-2 conducen a

lesiones óseas líticas y fracturas patológicas [11].

- **Liberación de calcio:**
 - La resorción ósea excesiva provoca hipercalcemia, contribuyendo a síntomas como debilidad, fatiga y confusión mental [12].

5. Angiogénesis y progresión tumoral

- Las células plasmáticas malignas inducen angiogénesis mediante la secreción de factores proangiogénicos como VEGF y FGF, lo que facilita el crecimiento tumoral y la progresión [13].

Cuadro Clínico

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas diversas que resultan de la

infiltración medular por células plasmáticas malignas, la producción de inmunoglobulinas monoclonales y el daño a múltiples órganos. Los síntomas más comunes están relacionados con el acrónimo *CRAB* (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) [1,2].

1. Manifestaciones óseas

- **Dolor óseo:** Es el síntoma más frecuente, reportado en más del 70% de los pacientes. Suele localizarse en la columna vertebral, costillas y pelvis, y se debe a la activación de osteoclastos y la resorción ósea [3].
- **Lesiones óseas líticas:** Detectadas en estudios de imagen, pueden conducir a fracturas patológicas, especialmente en la columna vertebral [4].
- **Compresión medular:** En casos graves, las lesiones óseas pueden causar compresión de la médula espinal, manifestándose como debilidad, parestesias o disfunción esfinteriana [5].

2. Manifestaciones hematológicas

- **Anemia normocítica normocrómica:** Afecta a más del 70% de los pacientes y se debe a la infiltración medular por células plasmáticas, lo que reduce la producción de hematíes [6].
- **Trombocitopenia o leucopenia:** Pueden estar presentes en casos avanzados debido a la supresión de la hematopoyesis normal [7].

3. Alteraciones renales

- **Nefropatía por mieloma:** Es común y se asocia con la acumulación de cadenas ligeras monoclonales (proteína de Bence Jones) en los túbulos renales, lo que puede llevar a insuficiencia renal [8].
- **Hipercalcemia:** Resultado de la resorción ósea acelerada, puede contribuir a la insuficiencia

renal y causar síntomas como poliuria, náuseas, confusión y arritmias [9].

4. Alteraciones inmunológicas

- **Infecciones recurrentes:** La inmunosupresión causada por la disminución de inmunoglobulinas normales (hipogammaglobulinemia) y la alteración de la respuesta inmune es una causa importante de morbilidad [10].
- **Amiloidosis AL:** En algunos pacientes, la acumulación de cadenas ligeras monoclonales en los tejidos puede llevar a amiloidosis, afectando órganos como el corazón, el hígado y los riñones [11].

5. Síntomas sistémicos

- **Fatiga y pérdida de peso:** Comunes en estadios avanzados debido a la anemia, el catabolismo tumoral y la enfermedad sistémica [12].

- **Hiperviscosidad:** En casos de niveles elevados de proteína monoclonal, puede causar cefalea, visión borrosa y epistaxis [13].

Diagnóstico

El diagnóstico del mieloma múltiple (MM) es un proceso multifacético que combina criterios clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen. El objetivo es identificar la proliferación de células plasmáticas malignas, evaluar la presencia de daño orgánico relacionado con la enfermedad y clasificar su estadio [1,2].

1. Evaluación clínica

- **Historia clínica y examen físico:** Los pacientes suelen presentar síntomas como dolor óseo, anemia, fatiga, infecciones recurrentes y fracturas patológicas [3].
- **Acrónimo CRAB:** Identificación de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y

lesiones óseas como indicadores clave de daño orgánico relacionado con MM [4].

2. Estudios de laboratorio

- **Electroforesis de proteínas séricas y urinarias:**
 - Detecta la presencia de una proteína monoclonal (proteína M) en más del 80% de los pacientes [5].
- **Inmunofijación sérica y urinaria:**
 - Confirma el tipo de inmunoglobulina monoclonal (IgG, IgA, cadenas ligeras kappa o lambda) [6].
- **Cuantificación de cadenas ligeras libres (FLC):**
 - Indicador útil en pacientes con mieloma de cadenas ligeras; un cociente FLC anormal es diagnóstico de mieloma [7].
- **Hemograma completo:**
 - Anemia normocítica normocrómica es un hallazgo común [8].

- **Marcadores de función renal y calcio:**
 - Elevación de creatinina sérica e hipercalcemia son frecuentes en pacientes con MM avanzado [9].

3. Estudios de imagen

- **Radiografía convencional:**
 - Detecta lesiones líticas, pero tiene baja sensibilidad para la enfermedad temprana [10].
- **Resonancia magnética (RM):**
 - Método preferido para evaluar la afectación medular, lesiones focales y enfermedad ósea difusa. Identifica lesiones no detectadas por otros métodos [11].
- **Tomografía computarizada de baja dosis (CT):**

- Útil para evaluar el daño óseo en pacientes en quienes no se dispone de RM [12].
- **PET-CT:**
 - Herramienta para evaluar la actividad metabólica de las lesiones óseas y diferenciar enfermedad activa de residual [13].

4. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos actualizados por el *International Myeloma Working Group (IMWG)* incluyen [14]:

- **Células plasmáticas clonales $\geq 10\%$** en la médula ósea o biopsia de tejido.
- **Presencia de proteína monoclonal** en suero o orina.
- **Evidencia de daño orgánico (CRAB):**
 - Hipercalcemia (>11 mg/dL).

- Insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dL o aclaramiento <40 mL/min).
- Anemia (hemoglobina <10 g/dL).
- Lesiones óseas detectadas mediante imagenología.

5. Diagnóstico diferencial

- **Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS):**
 - Presencia de proteína monoclonal sin daño orgánico ni infiltración significativa de células plasmáticas ($<10\%$) [15].
- **Mieloma múltiple asintomático (SMM):**
 - $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonales o proteína monoclonal ≥ 3 g/dL, sin evidencia de daño orgánico.
- **Enfermedad ósea metastásica:**
 - Lesiones óseas en pacientes con antecedentes de neoplasias sólidas, como cáncer de mama o próstata.

Tratamiento

El manejo del mieloma múltiple (MM) ha evolucionado significativamente en las últimas décadas con el desarrollo de terapias dirigidas, inmunomoduladores y combinaciones de tratamientos que han mejorado la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. La elección del tratamiento depende de factores como la edad, el estado general del paciente, las comorbilidades y el estadio de la enfermedad [1,2].

1. Tratamiento inicial (pacientes recién diagnosticados)

- **Inducción:**
 - Terapia basada en **bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd):** Esquema estándar para pacientes aptos y no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) [3].

- Otras combinaciones incluyen **carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd)**, utilizadas en casos seleccionados [4].
- **Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):**
 - Recomendado en pacientes jóvenes (<65 años) sin comorbilidades significativas. Mejora la supervivencia libre de progresión (PFS) [5].

2. Terapia de mantenimiento

- **Lenalidomida:** Usada como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido a la terapia inicial. Prolonga la PFS y, en algunos casos, la supervivencia global [6].
- **Bortezomib:** Alternativa en pacientes con alto riesgo citogenético (p. ej., delección 17p) [7].

3. Tratamiento del MM recurrente o refractario

- **Inhibidores del proteasoma:**
 - **Carfilzomib y ixazomib** son opciones eficaces para pacientes con enfermedad refractaria a bortezomib [8].
- **Inmunomoduladores:**
 - **Pomalidomida:** Efectiva en pacientes refractarios a lenalidomida y bortezomib [9].
- **Terapias dirigidas:**
 - **Daratumumab (anticuerpo anti-CD38):** Indicado en monoterapia o combinado con bortezomib o lenalidomida en pacientes refractarios [10].
- **Otros esquemas combinados:** Mezclas de nuevos agentes, como elotuzumab (anti-SLAMF7) y belantamab mafodotin (anti-BCMA), están emergiendo como opciones viables [11].

4. Tratamientos para complicaciones

- **Lesiones óseas:**
 - Tratamiento con **bifosfonatos (ácido zoledrónico)** o **denosumab** para reducir el riesgo de fracturas y controlar el dolor [12].
- **Hipercalcemia:** Manejo con hidratación intravenosa, bifosfonatos y calcitonina [13].
- **Insuficiencia renal:** Incluye manejo de soporte con diálisis en casos graves, junto con terapias dirigidas para reducir la carga tumoral [14].

5. Terapias emergentes

- **CAR-T cells (células T con receptor de antígeno quimérico):**
 - Prometedoras en pacientes con MM refractario avanzado. Terapias dirigidas contra el antígeno BCMA han mostrado tasas de respuesta profundas [15].

- **Inhibidores de BCMA:** Belantamab mafodotin ha mostrado eficacia en pacientes refractarios [16].
- **Ensayos clínicos:** Se recomienda la participación en estudios para acceder a nuevas combinaciones y terapias innovadoras [17].

Conclusión

El tratamiento del MM es altamente individualizado y debe considerar tanto las características de la enfermedad como el estado general del paciente. Las opciones terapéuticas actuales han transformado el pronóstico de esta enfermedad, con avances prometedores en terapias dirigidas e inmunológicas que continúan ampliando las posibilidades de control a largo plazo.

Referencias

1. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):657-664.
2. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1606-1610.
3. Bäuerle T, Hillengass J, Fechtner K, et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology.* 2009;252(2):477-485.
4. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):251-256.
5. Fernández-Pardavila E, Guisasola Íñiguez A, Esnal Andueza IG, et al. Papel de la RM cuerpo entero en el manejo del Mieloma Múltiple (MM). *Seram.* 2018.
6. Campos-Hernández LD, Carrillo-Mezo R, Bourlon-Cuéllar R, et al. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. *Med Int Méx.* 2014;30(6):745-754.
7. Fernández-Pardavila E, Guisasola Íñiguez A, Esnal Andueza IG, et al. RM de cuerpo entero con difusión en el

diagnóstico, estadiaje y seguimiento del mieloma múltiple. *Seram*. 2018.

8. Ministerio de Salud Pública de la República Dominicana. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple (MM). 2018.
9. Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Mieloma Múltiple: Guía para Pacientes. 2018.
10. Universidad Javeriana. Mieloma múltiple: lo que un radiólogo debe saber. 2020.
11. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). RM de cuerpo entero vs. TC de cuerpo entero en la evaluación y estadiaje del mieloma múltiple. 2021.
12. International Myeloma Foundation Latin America. Exámenes por imágenes.
13. Medcover Hospitals. Radiología del mieloma múltiple: hallazgos clave en imágenes. 2022.
14. Zamagni E, Cavo M. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;159(5):499-513.
15. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1121-1128.
16. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI—a new view of myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171(1):29-37.

17. Koutoulidis V, Fontara S, Papadopoulou E, et al. Diffusion-weighted imaging of the bone marrow in multiple myeloma: diagnostic utility and prognostic significance. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(4):563-579.