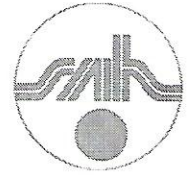


# Mieloma múltiple; Nuevos escenarios

Rafael Fonseca MD.



Mayo Clinic Arizona

HEMATOLOGIA, Vol. 10 N° 2: 60-62  
Mayo-Agosto, 2006

El manejo del mieloma múltiple se ha visto revolucionado en los últimos 6 años con el desarrollo de los medicamentos talidomida, bortezomib y lenalidomida<sup>1</sup>. Mas aun en los últimos 10 años nuestro entendimiento de la patogenia de la enfermedad se ha incrementado en forma exponencial<sup>2</sup>. La fusión de estas dos fuentes de información, aunados al constante desarrollo de nuevos tratamientos promete incrementar aun mas las opciones terapéuticas para los pacientes que lo padecen. Información reciente sugiere que, aun cuando no existe documentación clara, quizás la cura de la enfermedad es ya una meta factible. Esto representa un cambio dramático del manejo tradicional que se enfocaba originalmente en la paliación de la enfermedad, y en casos selectos prolongación de la sobrevida por la aplicación de terapia en dosis elevada con apoyo de células tallo<sup>1</sup>. En este resumen discutiremos un resumen de estos avances y de posibilidades futuras basadas en estos avances recientes.

La fisiopatología de la enfermedad es cada vez mejor entendida<sup>3</sup>. A nivel jerárquico mas lato existen principalmente dos tipos de mieloma; el que tiene translocaciones del gene de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) y el hiperdiploide (con una baja incidencia de translocaciones del gene IgH)<sup>4</sup>. Cada uno de estos grupos no es definido en forma absoluta e involucra al 50% de la enfermedad. Las translocaciones en el caso del mieloma múltiple se originan de errores de recombinación durante el proceso de cambio de clase del IgH. Dado que estos cambios involucran ruptura doble de la cadena del DNA en las "regiones de cambio" dos o mas oncogenes pueden ser expresados en forma aberrante; esto en contraste con las translocaciones de linfomas en las que generalmente solo un oncogene esta aumentado (e.g. bcl-2 o el myc). Estas translocaciones en consecuencia no resultan en proteínas híbridas y por la

variabilidad en los puntos de ruptura son difíciles de detectar por técnicas genéticas clásicas como la PCR. Las principales translocaciones son las siguientes:

1. La t(11; 14) (q13; q32) (y la t(6; 14)): Estas translocaciones resultan en la expresión de la ciclina D1 y D3 respectivamente. Involucran al 15% y 5% de los pacientes respectivamente<sup>5</sup>. La t(11; 14) resulta en un pronóstico de tendencia mas favorable, morfología linfoplasmacitica y expresión en la superficie del antígeno CD20.

2. Las translocaciones t(4; 14) y la t(14; 16); ambas se asocian a un pronostico malo ya que los pacientes, a pesar de mostrar respuesta inicial, tienen recaída temprana y resistencia a tratamientos de segunda línea<sup>6,7</sup>. Ambas son un poco mas comunes en los pacientes mas jóvenes del mieloma y en su mayoría tiene coexistente la deleción del cromosoma 13. Se asocian a el mieloma del tipo IgA y la mitad tienen uso de la cadena ligera lambda. Mas frecuentemente estos pacientes carecen de lesiones líticas. El tiempo medio de recaída después de un transplante autólogo de células tallo es de tan solo 8-10 meses, por lo que, en la opinión de este autor, el tratamiento de este tipo no es de resultados óptimos<sup>8</sup>.

3. Recientemente otros cambios genéticos han sido propuestos como importantes en el proceso fisiopatológico, incluidas las amplificaciones que involucran el cromosoma 1 en la región q21. Los resultados no han sido consistentes, y aunque de gran interés, nuestro grupo aun los considera de carácter experimental.

El tratamiento del mieloma siempre se ha basado en la dicotomía al distinguir entre el paciente candidato al transplante y el que no lo es. Dados los estudios que mostraron la superioridad del transplante sobre la quimioterapia convencional basada en el melfalan<sup>9</sup>. Esto llevo a la gran popularidad del trasplante que se aplico aun en las personas mayores de 70 años. Los resultados de estudios recientes ponen

en tela de juicio la sabiduría del paradigma clásico del tratamiento del mieloma, ya que algunas de las combinaciones nuevas tienen resultados, tan buenos o mejores que el trasplante, y con una toxicidad y logística más favorable. Sin embargo vale la pena recalcar que para cualquier paciente que en un futuro el trasplante sea una opción debe de considerarse la recolección de células tallo.

Basado en una serie de estudios clínicos es claro que las opciones para el tratamiento inicial del paciente encaminado a recolección de células tallo son muchas. Los estudios de la talidomida en combinación con la dexametasona muestran la superioridad de esta combinación sobre el uso de la dexametasona como agente único. Mas aun el uso de esta combinación hace obsoleto el uso de quimioterapia intravenosa como el VAD<sup>10</sup>. Los resultados recientes sugieren que la lenalidomida (Revlimid™ en los EUA) en combinación con la dexametasona va a ser aun superior. Resultados similares son presentados por la combinación del bortezomib con dexametasona, con respuestas completas aun en el 10% de los pacientes. Las combinaciones triples están en ensayos clínicos y en los próximos años será posible definir mejor la selección de la inducción. Dos notas son relevantes; para el paciente que se le practica un trasplante no es claro si una mejoría en la respuesta inicial se convierte en beneficio clínico después del trasplante. Tampoco es claro si todos los tipos del mieloma deben de ser inducidos en forma igual. Puede haber algunos mielomas que respondan mejor a combinaciones iniciales de bortezomib, otros que respondan mejor a la talidomida, y algunos para los que la dexametasona única sea suficiente.

Los resultados más dramáticos han sido observados con la adición de estos agentes nuevos a las quimioterapias clásicas. Un estudio de alta relevancia fue el de Facon en representación del IFM. En este estudio se compararon tres regímenes: el MP, el MP combinado con la talidomida (MPT) y el melfalan intravenoso con apoyo de células tallo (dos tratamientos a 100 mg/m<sup>2</sup> en vez de 200 mg/m<sup>2</sup> en forma única) (T Facon et al ASCO Plenary session 2006). Este último grupo había recibido inducción clásica con VAD x3 y seguido se hacia la recolección de células tallo (usando la ciclofosfamida y el g-CSF). En el análisis interino se observo tal mejoría en favor del MPT que el estudio tuvo que ser parado. La supervivencia media de los tres brazos fue de 33 meses para el MP, 39 meses para el melfalan intravenoso y no se había alcanzado a los 56 meses para aquellos tratados con el MPT. Este estudio en forma indirecta ha confirmado la estrategia inicial de combinar medicamentos como el MPT, originalmente propuesta por Antonio Palumbo. El grupo de Palumbo ahora ha

tratado la combinación del MP con la lenalidomida. Los resultados iniciales sugieren un aumento en la profundidad de la respuesta con esta combinación (comparado con los datos históricos del MPT) y sugieren que su uso debe ser probado en más ensayos clínicos de fase 3. Para este efecto el Dr. Stewart va a realizar una comparación del MPT contra el MPR para pacientes no candidatos al trasplante de células tallo, y en el contexto del grupo cooperativo ECOG. Unos de los resultados más sorprendentes futuro los presentados por Mateos en el ASH y recientemente publicados de su experiencia de bortezomib combinado con el MP11. En su caso casi la mitad de los pacientes obtenían una respuesta completa (con o sin inmunofijación positiva). Estos resultados parecen ser tan buenos o mejores que los del MPT y están siendo validados en un estudio de fase 3 en el que se compara esta combinación con el MP (estudio VISTA). Ciertamente que en futuro la combinación del MPR va a ser comparada con el VMP en lo que promete ser el ensayo clínico más esperado en muchos años. Una limitación de esta información es que el estudio de Facon sólo incluyo a pacientes mayores de 65 años, pero es probable que toda esta información sea también aplicable a pacientes menores de 65 años. Esto ha creado el deseo de algunos pacientes en considerar empezar con alguno de estos esquemas después de recolectar células tallo. Otra limitación de el uso de estas combinaciones en pacientes más jóvenes es el potencial de desarrollar mielodisplasia con el paso del tiempo. Esto en un "precio del éxito" a pagar, ya que parece la mielodisplasia aumenta en forma dramática con el paso del tiempo en aquellos que han sido tratados con melfalan.

Sólo mencionaré brevemente los detalles de los estudios de fármacos en el mieloma en recaída ya que se ha demostrado que, tanto en combinación como en uso único, la talidomida, la lenalidomida y el bortezomib, resultan en control de la enfermedad. Esto ha llevado, como se discutió anteriormente, que estos agentes sean usados como primera línea también. Una gran línea de ensayos con otros fármacos esta siendo explorada y habrá que esperar a los resultados por ser presentados en un futuro. Por último vale la pena comentar que el uso de terapia de mantenimiento después del trasplante de células tallo carece aun de bases científicas sólidas. Un estudio mostró mejoría en la supervivencia en aquellos que recibieron la talidomida después del trasplante<sup>12</sup>, mientras que otro no mostró mejoría alguna. Un ensayo de fase 3 esta siendo conducido a nivel nacional en los EUA que compara el uso de la talidomida y prednisona contra nada como mantenimiento (MY10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA. Five decades of therapy for multiple myeloma: a paradigm for therapeutic models. *Leukemia*. 2005;19:910-912.
2. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. *Cancer Res* 2004; 64:1546-1558.
3. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. [Review] [164 refs]. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:175-187.
4. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 2562-2567.
5. Fonseca R, Blood EA, Oken MM, et al. Myeloma and the t(11;14) (q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood* 2002; 99: 3735-3741.
6. Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101: 4569-4575.
7. Shaughnessy JD, Jr., Barlogie B. Interpreting the molecular biology and clinical behavior of multiple myeloma in the context of global gene expression profiling. *Immunological Reviews*. 2003; 194: 140-163.
8. Moreau P, Facon T, Leleu X, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002; 100: 1579-1583.
9. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 91-97.
10. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-4323.
11. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006.
12. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006.