

# Mieloma Múltiple. Tratamiento de Primera Línea

Dorotea Fantl

Hospital Italiano de Buenos Aires  
dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar



## RESUMEN

HEMATOLOGIA, Vol. 12 N° 2: 55-56  
Mayo-Agosto, 2008

En los últimos años ha habido un cambio muy importante en el tratamiento para pacientes con mieloma múltiple. Por décadas el pilar ha sido la quimioterapia oral con melfalan y prednisona con una sobrevida media de 2 a 3 años y solamente unos pocos pacientes alcanzaban una remisión completa<sup>1</sup>.

En 1996 la introducción de alta dosis de quimioterapia con rescate de células hematopoyéticas (CH) evidenció no solamente una prolongación en la sobrevida en comparación con la quimioterapia convencional sino un aumento en la remisión completa que ha demostrado ser un factor pronóstico importante para la sobrevida a largo plazo.

Actualmente se ha incorporado como una estrategia de rutina ya sea en forma temprana en el curso de la enfermedad o más tardíamente en el momento de la recaída en los pacientes seleccionados para tal fin<sup>2,3</sup>.

Con la profundización del conocimiento de la biología del mieloma y la introducción nuevos fármacos efectivos, cuyos mecanismos de acción no solo son sobre la célula plasmática sino también sobre el microambiente se ha aumentado significativamente la eficacia de los regímenes de quimioterapia convencionales.

En la revista *The Lancet* del 11 de marzo de 2006 se reflejan estos cambios en la cita "después de 50 años de intentos infructuosos para encontrar nuevos y mas efectivos tratamientos... nuestros resultados dan soporte al uso de la talidomida como tratamiento inicial para pacientes añosos con mieloma múltiple"<sup>4</sup>.

El tratamiento actual para pacientes con mieloma múltiple sintomático se puede dividir en inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), tratamientos de mantenimiento y cuidados médicos de soporte (como los de bisfosfonatos).

Para pacientes con mieloma asintomático no hay evidencias que el tratamiento temprano prolongue la sobrevida comparada con la iniciación del tratamiento en el momento de la aparición de los síntomas<sup>5</sup>.

El tratamiento inicial estará condicionado fundamentalmente por la edad, 65 años, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad, expectativa de vida y su preferencia. Es importante evitar fármacos como el melfalan durante el tratamiento de inducción en aquellos pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.

Los pacientes son tratados habitualmente con 4 cursos de quimioterapia antes de la recolección de CH, para alcanzar la máxima reducción de la masa antes del trasplante.

Durante muchos años se ha utilizado la combinación de vincristina, dexametasona y adriamicina (VAD) como inducción pre trasplante siendo la mayor actividad de la combinación atribuida a la dexametasona, con una respuesta global del 55% al 65%. El uso de la combinación de Talidomida con dexametasona se basó inicialmente en estudios randomizados comparando regímenes basados en Talidomida (Tal/Dex), Tal+VAD, Talidomida, doxorru-bicina, dexametasona (TAD) versus dexametasona o VAD, demostrando una tasa de respuesta del 64 al 76%<sup>6,7</sup>.

La incorporación del análogo de la Talidomida, la lenalidomida, al tratamiento de inducción ha demostrado su utilidad en dos estudios randomizados con una respuesta global del 91% y una respuesta completa del 22%<sup>8,9</sup>.

Los estudios que evaluaron en primera línea al Bortezomib, inhibidor del proteasoma, ya sea como agente único con una respuesta aproximada del 40% o en combinación con dexametasona comparándolo con VAD demostraron una respuesta superior ya sea pre o post trasplante<sup>10</sup>.

Con la introducción de los nuevos agentes al tratamiento de inducción, aun no esta definido cual es el esquema óptimo a utilizar.

Esta demostrado en un trabajo de Koreth y col.<sup>11</sup>, en una revisión sistemática que el trasplante autólogo

en primera línea beneficia tanto la sobrevida libre de progresión como la sobrevida global. El doble trasplante autólogo está sólo recomendado para aquellos pacientes jóvenes que no alcanzaron una muy buena respuesta con el primero<sup>12</sup>.

El tratamiento de mantenimiento después del trasplante con talidomida fue realizado en cuatro estudios randomizados que demostraron un significativo beneficio en términos de remisión completa o muy buena remisión completa y sobrevida libre de progresión y en tres de los cuatro protocolos hubo una significativa prolongación de la sobrevida global<sup>13,14</sup>.

Los pacientes mayores de 65 años o que no alcanzan dicha edad y tiene importantes comorbilidades no son pasibles de un trasplante autólogo, por lo tanto se les puede ofrecer un esquema de tratamiento que contenga alquilantes.

Recientemente tres nuevas combinaciones han surgido. Melfalan, prednisona, talidomida (MPT), melfalan, prednisona, lenalidomida (MPR) y melfalan, prednisona, bortezomib (MPV) Estudios randomizados de MPT vs MP han demostrado un aumento en la respuesta, en la sobrevida libre de eventos y en uno de ellos aumento de la sobrevida. Como resultado el esquema MPT es actualmente el tratamiento de elección para pacientes que no tienen indicación de trasplante<sup>14,15</sup>.

En un estudio piloto la combinación de MP más lenalidomida tiene una tasa de respuesta del 81% con 17% de remisiones completas y 87% de sobrevida libre de eventos a los 16 meses<sup>16</sup>.

La asociación de Bortezomib, Melfalan, Prednisona (MPV), en el protocolo VISTA, demostró ser superior a MP en cuanto a remisión completa 30% vs 4%, tiempo a la progresión 24 meses versus 16 meses la duración media de la respuesta con bortezomib fue de 19.9 meses vs 13.1 meses con MP<sup>17</sup>.

Las decisiones terapéuticas frente a un paciente con mieloma sintomático debe ser enfocada para mejorar la calidad de vida, atender las necesidades del paciente, respetar las comorbilidades y prolongar la sobrevida, con este fin es importante identificar precozmente a los pacientes con factores pronósticos adversos para poder brindarles un adecuado tratamiento probablemente con nuevos agentes al inicio del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Collaborative Group Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Myeloma Trialists' J Clin Oncol* 1998; (12): 1, 3832-3842.
2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348 (19): 1875-1883.
4. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, et al, for the Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial *The Lancet* - 2006; 367, 9513, 825-831.
5. Rajkumar SV Gertz M, Lacy M, Dispenzieri A, Fonseca R et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma *Leukemia* 2006; 17: 775-779.
6. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, et al.; Dutch-Belgian HOVON; German GMMG Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica*. 2008, 93 (1): 124-127.
7. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 43143-43146.
8. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: Analysis of response, survival, and outcome w. *J Clin Oncol* 2008 26: (May 20 suppl; abstr 8504).
9. Rajkumar SV, Hayman S, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma *Blood* 2005; 106: 4050-4053.
10. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/ Dexamethasone (Vel/D) Versus VAD as Induction Treatment Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): Updated Results of the IFM 2005/01 Trial. *Blood* Nov 2007; 110: 450.
11. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (2): 183-196.
12. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 10, 25 (17): 2434-2441.
13. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E et al. Thalidomide and hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma *N Engl J Med* 2006; 354: 1021-1030.
14. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma *Blood* 2006; 15: 3289-3294.
15. Facon T, Mary J, Y, Hulin C et al Major Superiority of Melphalan-Prednisone (MP) + Thalidomide (THAL) over MP and Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Elderly Patients with Multiple Myeloma. *Blood* 2005; 106: 780.
16. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, et al. GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4459-4465.
17. San Miguel J, Schalg R, Khuageva N, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008; 359 (9): 906-917.