

Mieloma múltiple. Estrategias terapéuticas en 2007

COORDINADORES: J. BLADÉ. *Barcelona*
J.F. SAN MIGUEL. *Salamanca*

Resumen del simposio

En el presente simposio “Mieloma múltiple. Estrategias terapéuticas en 2007”, se pretende efectuar una actualización sobre el tratamiento del mieloma múltiple en el contexto de la introducción de nuevos fármacos, en particular talidomida, lenalidomida y bortezomib, cuyos mecanismos de acción son distintos a los de la quimioterapia convencional. La doctora Laura Rosiñol va a abordar cuál sería el mejor tratamiento de inducción en los pacientes candidatos a autotrasplante. En su exposición hace énfasis en la importancia de alcanzar la remisión completa postrasplante y en qué características debería cumplir el tratamiento de inducción diseñado a tal efecto. La doctora M.^a Victoria Mateos analiza el impacto, en términos de respuesta y supervivencia, de la inclusión de los nuevos fármacos en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple, en los cuales el tratamiento de intensificación con autotrasplante no es posible. El doctor Juan José Lahuerta da respuesta a la interesante pregunta de si, con la disponibilidad de los nuevos fármacos, aún sigue siendo necesario el trasplante autólogo y de si tiene algún papel el trasplante alogénico, bien en su variante mieloablative o con acondicionamiento de intensidad reducida. Por último, se presentarán varios casos que se consideren representativos de las distintas aproximaciones terapéuticas expuestas, los cuales se discutirán de forma interactiva entre ponentes y asistentes.

¿CUÁLES SON LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON MIELOMA NO CANDIDATOS A AUTOTRASPLANTE?

M.V. MATEOS¹, R. GARCÍA-SANZ¹,
J.F. SAN MIGUEL^{1,2}

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. ²Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B en el último estadio de maduración (células plasmáticas). Representa la segunda neoplasia hematológica más frecuente después del linfoma no hodgkiniano, con una incidencia anual de aproximadamente cuatro casos por 100.000 habitantes¹. El MM afecta principalmente a gente de edad avanzada y, de hecho, la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico tienen más de 70 años. Sigue siendo una enfermedad incurable; su curso clínico se caracteriza por ciclos subsecuentes de remisión y recaídas, hasta que finalmente la enfermedad se vuelve refractaria, momento en que la mediana de supervivencia no supera los 6-9 meses. A medida que la enfermedad avanza, la disminución de la resistencia a las infecciones, la importante destrucción del esqueleto (con dolores óseos, fracturas patológicas e hipercalcemia), la anemia, la insuficiencia renal y, con menor frecuencia, las complicaciones neurológicas y la hiperviscosidad causan primero morbilidad y posteriormente la muerte del paciente². En cuanto a las opciones terapéuticas, la combinación melfalán y prednisona (MP) ha sido durante los últimos 40 años el estándar de tratamiento para los pacientes con MM mayores de 65 años. Con este esquema que consiste básicamente en ciclos intermitentes de MP, se logran entre un 50-60% de respuestas, con remisiones completas (RC) prácticamente inexistentes y la mediana de supervivencia se sitúa entre 2 y 3 años³. Cuando se ha comparado, en estudios prospectivos aleatorizados, la mencionada asociación de MP con combinaciones poliquimioterápicas (VBMCP [protocolo M-2], la asociación ABCM o bien ciclos alternantes de VCMF/VBAP)⁴⁻⁸ se ha observado que, en general, se alcanza un mayor número de respuestas objetivas con la poliquimioterapia. Sin embargo, sólo en dos estudios se observó una prolongación significativa de la supervivencia^{4,7}. Por otro lado, la duración de la respuesta es de alrededor de un año y medio, tanto si se utiliza melfalán como si se emplea cualquiera de las asociaciones poliquimioterápicas antes referidas. Los resultados de un metaanálisis en el

que analizaron los datos de 6.633 pacientes incluidos en 27 ensayos clínicos en los que se comparaba MP frente a poliquimioterapia, mostraron que la tasa de respuestas era superior con poliquimioterapia, sin que ello se tradujera en una prolongación significativa de la supervivencia⁹. Por otro lado, la respuesta al tratamiento constituye el principal factor pronóstico en los pacientes con MM y se sabe que la obtención de la RC se asocia a una prolongada supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG); sin embargo, como hemos mencionado previamente, con el estándar MP las RC son muy escasas (<1-2%). El empleo de altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con precursores hematopoyéticos es considerado el tratamiento estándar de primera línea para pacientes que responden al tratamiento inicial, pero esta opción está reservada para pacientes menores de 65 años y, discutible, para pacientes entre 65 y 70 años. Teniendo en cuenta que, como hemos mencionado previamente, la mayoría de los pacientes con MM en el momento del diagnóstico tienen más de 65 años, no serán candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y, por tanto, existe una necesidad de nuevos agentes en esta población de pacientes no candidatos a trasplante con el objetivo de mejorar la tasa de respuestas y, en última instancia, la SLP y la SG.

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la biología del MM y sabemos que, en la fisiopatología del mismo, tan importante como las alteraciones genéticas intrínsecas a las células plasmáticas, lo es la interacción de éstas con el micromedioambiente medular¹⁰. En la última década se han desarrollado nuevos fármacos, como los inmunomoduladores (IMiD) y los inhibidores de proteasomas, que tienen la particularidad de actuar doblemente, tanto sobre las células tumorales como sobre el micromedioambiente medular.

La posibilidad de utilizar estos nuevos fármacos en pacientes no candidatos a trasplante autólogo resulta muy atractiva ya que, en los últimos 30 años no se había producido ningún avance importante en el tratamiento de estos pacientes, salvo los tratamientos de soporte.

Fármacos inmunomoduladores: talidomida y lenalidomida

Talidomida

La talidomida es un derivado del ácido glutámico que fue utilizado en los años cincuenta como sedante y también como antiemético para los vómitos inducidos por el embarazo. Este último uso originó una gran tragedia al comprobarse que era teratogénico y estu-

vo retirado del mercado hasta los años ochenta, fecha en que se utilizó, dado su poder antiinflamatorio, en patologías como la lepra o la enfermedad injerto contra huésped. Posteriormente, se conocieron otras propiedades de este fármaco, como su efecto antiangiogénico e inmunomodulador, lo que podría conllevar un efecto antitumoral. Este hecho hizo que fuese utilizado en diversas neoplasias hematológicas, siendo los resultados más favorables los obtenidos en pacientes con MM. La eficacia observada con talidomida en monoterapia (30-40%) y en combinación con otras drogas en el tratamiento del MM en recaída o refractario (con dexametasona, 50%, y con quimioterápicos, hasta un 60%), ha motivado su uso como primera línea de tratamiento. En pacientes con MM de nuevo diagnóstico de edad superior a 65 años se han realizado varios ensayos clínicos utilizando esquemas basados en talidomida. Ludwig *et al.* realizaron un ensayo en 350 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a recibir talidomida más dexametasona (Tal-Dex), o bien MP¹¹. En la rama de pacientes asignados a Tal-Dex, se administraron ciclos de 4 semanas de duración consistentes en talidomida, a dosis escalada desde 200 a 400 mg/día, en combinación con dexametasona, 40 mg diarios en dos pulsos de 4 días durante los ciclos pares y un pulso durante los ciclos impares, mientras que los pacientes asignados a MP recibieron ciclos de 4-6 semanas de duración con melfalán a dosis de 2,5 mg/kg/día y prednisona a dosis de 2 mg/kg/día durante los cuatro primeros días de cada ciclo. Los resultados preliminares fueron comunicados en ASH 2005 con 125 pacientes evaluables para respuesta. La tasa global de respuestas (remisiones completas más remisiones parciales [RC+RP]) fue similar para ambos grupos de tratamiento: 43% para Tal-Dex y 38% para MP, si bien se observaba una tendencia hacia una mayor tasa de RC para Tal-Dex (8 vs. 3%).

No se encontraron diferencias en la mediana del tiempo hasta la progresión (TTP) (en ambos grupos, 17,8 meses) ni en la supervivencia global estimada a 2 años (64%). En cuanto a toxicidad, se observó una mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos en los pacientes que recibieron Tal-Dex (20 vs. 8%), así como neuropatía periférica (NP) (19 vs. 6%). El grupo francés de mieloma (IMF) y el grupo italiano han realizado dos grandes ensayos fase III en pacientes con MM de nuevo diagnóstico mayores de 65 años, en los cuales el estándar MP ha sido comparado con MPTal^{12,13}. En el ensayo del grupo francés, 436 pacientes con edades comprendidas entre 65 y 75 años fueron aleatorizados a recibir: a) tratamiento estándar con 12 ciclos de MP administrados cada 6 semanas; b) tratamiento con MP más Tal, a dosis escalada de hasta 400 mg/día, y c) 2 ciclos de inducción con el esquema clásico VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona), seguido de doble trasplante autólogo de progenitores hematopo-

yéticos utilizando 100 mg/m² de melfalán como acondicionamiento. La tasa global de respuestas (RC+RP) fue similar para los pacientes que recibieron MPTal (81 y 16% RC) y VAD seguido de doble trasplante autólogo (73 y 17% RC), pero superior a la de los pacientes que recibieron MP (40 y 2% RC); sin embargo, cuando se evalúa el impacto de estas respuestas en términos de supervivencia, existe una ventaja significativa para la rama MPTal respecto a MP y VAD más doble trasplante autólogo, tanto en términos de SLP como en SG. Así, la mediana de TTP para MPTal fue de 28 meses, frente a 19 y 17 meses para VAD más trasplante autólogo y MP, respectivamente, y la SG estimada a 5 años fue del 54% para MPTal, significativamente superior a la observada con VAD más doble trasplante autólogo (39%) o MP (32%). El grupo italiano ha realizado un ensayo similar en 255 pacientes con MM de nuevo diagnóstico mayores de 65 años, comparando el estándar MP con MPTal, si bien tiene algunas diferencias en el diseño. En este sentido, a diferencia del ensayo francés, la dosis de Tal empleada fue de 100 mg/día, administrada de manera continua hasta recaída o progresión de la enfermedad, y no existía límite superior en la edad de los pacientes para ser incluidos en el ensayo. La eficacia fue significativamente superior para los pacientes que recibieron MPTal, con una tasa de RC+RP del 76% frente a un 47,6% para MP; además, un 27,9% de los pacientes tratados con MPTal alcanzaron RC o *near*-RC frente a un 7,2% de los que recibieron MP. Esta ventaja se tradujo también en una mayor supervivencia libre de evento (SLE), con una mediana de 28 meses para MPTal frente a 13,6 meses para MP. Durante los primeros nueve meses del ensayo no se observaron diferencias en la SG para los dos grupos, debido probablemente a las muertes por toxicidad relacionada con Tal, si bien, la SG estimada a 3 años fue del 89% para MPTal frente al 70% para MP. Estos dos grandes ensayos aleatorizados ponen de manifiesto que asociar Tal al estándar MP mejora la tasa global de respuestas, la tasa de RC, y se traduce en una prolongación del TTP y SG en este grupo de pacientes mayores de 65 años.

En los dos ensayos se ha observado un perfil de toxicidad similar y significativamente más elevada con MPTal respecto al estándar MP. Los acontecimientos adversos grado 3 o 4 más frecuentemente observados en los pacientes tratados con MPTal en los dos ensayos fueron las infecciones (10-13%), toxicidad hematológica (22-48%), neuropatía periférica (6-8%) y fenómenos tromboembólicos (12%). Estos últimos son especialmente importantes y, por tanto, debe plantearse recomendar el uso de profilaxis antitrombótica; de hecho, en el ensayo del grupo italiano, que inicialmente no realizaba profilaxis antitrombótica, se observó una reducción global de los fenómenos tromboembólicos, del 20 al 3% tras la recomendación de profilaxis con heparina

de bajo peso molecular. Por último, otro ensayo clínico fase II ha sido realizado en 50 pacientes con MM de nuevo diagnóstico mayores de 65 años, en el cual Tal ha sido combinada con dexametasona y doxorubicina liposomal (TalDD)¹⁴. Los pacientes recibieron 3 ciclos iniciales de cuatro semanas de duración con Tal a dosis de 100 mg/día de manera continua, en combinación con dexametasona, 40 mg/día en dos pulsos y doxorubicina liposomal, 40 mg/m² intravenosa, el día 1 de cada ciclo; posteriormente, recibieron 2 ciclos de consolidación si la respuesta alcanzada tras los tres ciclos iniciales era RC o muy buena respuesta parcial, mientras que los pacientes que sólo consiguieron RP o enfermedad estable recibían tres ciclos. Este esquema ha demostrado ser altamente eficaz, con un 34% de RC, 14% *near*-RC y 40% RP, lo que supone una tasa global de RC+RP del 88%. El TTP, SLE y SG estimados a 3 años fueron del 60, 56 y 74%, respectivamente. Con respecto a la toxicidad, los acontecimientos adversos no hematológicos grado 3-4 más frecuentes fueron infecciones (22%), fenómenos tromboembólicos (14%), estreñimiento (10%), fatiga (6%), temblores (4%), mucositis (4%) y eritrodisestesia palmoplantar (2%); un 12% de los pacientes presentaron neutropenia grado 3-4, siendo ésta la toxicidad hematológica más frecuente. Por tanto, a la vista de los resultados, el uso de Tal en combinación con el estándar MP o con otros agentes en pacientes mayores de 65 años con MM de nuevo diagnóstico puede resultar beneficioso en términos de tasa de respuestas, así como de supervivencia, con un perfil de toxicidad aceptable, que es necesario conocer para su manejo, destacando los fenómenos tromboembólicos, puesto que pueden ser especialmente graves.

Lenalidomida

Más recientemente se han desarrollado fármacos análogos de la talidomida, como la lenalidomida. Las ventajas que posee sobre la talidomida son la mayor potencia como agente inmunomodulador junto con menor toxicidad, puesto que no produce neuropatía, somnolencia o estreñimiento, ni es teratogénico. La lenalidomida en monoterapia ha demostrado eficacia en ensayos clínicos fase II y III en pacientes refractarios o en recaída, pero la principal actividad se ha demostrado cuando se combina con dexametasona, con tasas de respuestas en torno al 60%. Estos resultados favorables justifican que el grupo italiano de MM haya realizado un ensayo clínico fase I/II en 53 pacientes con MM de nuevo diagnóstico mayores de 65 años en el que lenalidomida se asoció al estándar MP¹⁵. Los pacientes recibieron 9 ciclos de 21 días de duración cada 4-6 semanas, seguido de una fase de mantenimiento con bajas dosis de lenalidomida; durante la fase I del ensayo, 4 cohortes de 6 pacientes cada una recibieron dosis esca-

ladas de lenalidomida y melfalán para definir la dosis apropiada de lenalidomida (10 mg/día durante 21 días) en combinación con MP (melfalán a 0,18 mg/kg y prednisona, 2 mg/kg durante los 4 primeros días de cada ciclo). Si se seleccionan los 21 pacientes que recibieron RMP a la dosis óptima, se observa que un 24% alcanzan RC y un 57% RP, lo que supone una tasa global de RC+RP del 81%. Esta tasa de respuestas, además, parece no estar influida por la presencia de alteraciones citogenéticas de pronóstico adverso (Del 13q- o t[4;14]). En cuanto al perfil de toxicidad, éste es aceptable, siendo la neutropenia el acontecimiento adverso grado 3-4 más frecuente (52%). Otras toxicidades incluyen la cutánea (9%), infecciones (9%) y fenómenos tromboembólicos (5%), a pesar de la profilaxis antitrombótica.

Inhibidores de proteasomas: bortezomib

Bortezomib es el primer inhibidor de proteasomas utilizado en la práctica clínica y es capaz de actuar tanto sobre las células plasmáticas, induciendo apoptosis e inhibiendo su proliferación, como sobre la interacción de éstas con el micromedioambiente medular. Su desarrollo clínico se inició en 1998 y ha demostrado ser altamente eficaz en pacientes con MM en recaída o refractario, tanto en monoterapia (hasta el 45% de respuestas) como en combinación con otros agentes (60-70%). Estos resultados apoyaron su aprobación para pacientes con MM en recaída tras haber recibido, al menos, una línea previa de tratamiento, y han motivado la activación de numerosos ensayos en pacientes de nuevo diagnóstico. En este último contexto y dentro de los sujetos mayores de 65 años, el Grupo Español de Mieloma (GEM/Pethema) realizó un ensayo clínico fase I/II en el cual bortezomib fue combinado con el estándar MP¹⁶. Los pacientes recibieron 4 ciclos de inducción de 6 semanas de duración con bortezomib durante los días 1, 4, 8 y 11, seguidos de 10 días de descanso; esto representa un ciclo convencional de bortezomib, que fue repetido durante las 3 semanas siguientes para completar un ciclo de 6 semanas, en combinación con MP a dosis de 9 y 60 mg/m², respectivamente, durante los cuatro primeros días de cada ciclo. Posteriormente, los pacientes recibieron 5 ciclos adicionales de mantenimiento, con la diferencia de que bortezomib fue administrado una vez por semana y cada ciclo tenía una duración de 5 semanas, en lugar de 6. El primer objetivo del ensayo fue definir la dosis apropiada de bortezomib en combinación con MP; durante la fase I del ensayo se estableció la dosis de 1,3 mg/m² como la óptima al no observarse toxicidad limitante de dosis en las dos cohortes de pacientes que recibieron 1,0 y 1,3 mg/m² de bortezomib. En cuanto a la eficacia del esquema MPV (Velcade®, bor-

Tabla 1. Esquemas de tratamiento con nuevos agentes en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE)

Esquema	Pacientes	Respuestas (%RC)	Referencia
Esquemas basados en talidomida en pacientes con MM no candidatos a TASPE			
Tal-Dex vs. MP	84 vs. 84	43 (8RC) vs. 38 (3RC)	Ludwig <i>et al.</i> ¹¹
MP-Tal vs. MP	129 vs. 126	76 (16RC) vs. 48 (2RC)	Palumbo <i>et al.</i> ¹³
MP-Tal vs. MP vs. MEL 100	191 vs. 124 vs. 121	81 (16RC) vs. 40 (2RC) vs. 73 (17RC)	Facon <i>et al.</i> ¹²
Tal Dex PLD (TalIDD)	50	88 (34RC)	Offidani <i>et al.</i> ¹⁴
Esquema basado en lenalidomida en pacientes con MM no candidatos a TASPE			
R-MP	54	81 (24RC)*	Palumbo, ASH 2006 (abstr. 800)
Esquema basado en bortezomib en pacientes con MM no candidatos a TASPE			
MPV	54	88 (32RC)	Mateos <i>et al.</i> ¹⁶

*Tasa de respuestas y RC en los 21 pacientes que recibieron RMP a la dosis máxima tolerada. Tal: talidomida; Dex: dexametasona; MP: melfalán y prednisona; PLD: doxorubicina liposómica pegilada; R-MP: Revlimid®, melfalán y prednisona; MPV: melfalán, prednisona y Velcade®.

tezomib), un 32% de los pacientes alcanzaron RC con IF-, un 11% RC con IF+ y un 45% RP, lo que supone una tasa global de respuestas del 88%; además, en la mitad de los pacientes del grupo que alcanzaron RC con IF- se pudo constatar RC por inmunofenotipo (lo que significa la no detección de células plasmáticas patológicas con un nivel de sensibilidad de 10⁻⁵). También se observó cómo la respuesta a MPV no estaba influida por la presencia de alteraciones citogenéticas (Del 13q- ni traslocaciones afectando a la región IgH). Esta tasa de respuestas es significativamente superior que la observada en un grupo control de 100 pacientes tratados con MP en el contexto de un ensayo clínico realizado también por GEM/Pethema. Respecto a la toxicidad, la incidencia de acontecimientos adversos grado 3-4 fue similar a la previamente descrita en otros ensayos en que bortezomib fue utilizado en monoterapia en pacientes con MM en recaída o refractarios, si bien merece destacarse una incidencia ligeramente superior de neuropatía periférica (18% grado ≥ 3), probablemente debido a la edad avanzada de los pacientes, así como mayor toxicidad hematológica (anemia grado ≥ 3, 10%; neutropenia ≥ 3, 43%, y trombopenia ≥ 3, 52%) atribuida al efecto mielosupresor del melfalán. No obstante, esta toxicidad aparece fundamentalmente durante los 2 primeros ciclos, disminuyendo significativamente a partir del tercer ciclo. Además, cabe destacar que en el grupo de pacientes mayores de 75 años, la incidencia de acontecimientos adversos fue superior, lo que se puede deber a las peores condiciones físicas de esta pobla-

ción de pacientes. En resumen, el esquema MPV ha demostrado alta eficacia y estos datos han sido la justificación para el ensayo fase III aleatorizado VISTA, en el que MPV ha sido comparado con el estándar MP, con el objetivo de evaluar si MPV es superior al estándar MP en términos de TTP y tasa de respuesta, y cuyos resultados aún no han sido comunicados.

En resumen, con la incorporación de los nuevos agentes (IMiD o bortezomib) al tratamiento de pacientes con MM mayores de 65 años, se logra un notable beneficio en cuanto a tasa de respuestas y de RC obtenidas, cuyo impacto parece traducirse también en un beneficio en el TTP y SG de los pacientes, si bien en el caso de lenalidomida y bortezomib hay que esperar a los estudios aleatorizados para confirmar estos hechos. En la Tabla 1 se resume la eficacia de los distintos esquemas que incluyen los nuevos agentes en este grupo de pacientes. Sin embargo, no podemos olvidar su toxicidad, especialmente si tenemos en cuenta que se están administrando a pacientes de edad avanzada. En este sentido, en el caso de la talidomida, caben destacar la neuropatía peri-

Tabla 2. Toxicidades más significativas observadas con los nuevos agentes en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TASPE

	MPTal (n: 124) Facon <i>et al.</i>	MPTal (n: 129) Palumbo <i>et al.</i>	RMP (n: 53) Palumbo <i>et al.</i>	VMP (n: 54) Mateos <i>et al.</i>
Toxicidad grado 3-4 (%)				
Infecciones	17	10	11	17
Neutropenia	41	22	67	43
TVP	12	12	5	-
Neuropatía	6	8	-	18
Manejo de la toxicidad	Anticoagulación para TVP NP irreversible	Anticoagulación para TVP NP irreversible	Anticoagulación para TVP	Trombopenia reversible NP reversible

TVP: trombosis venosa profunda.

férica y fenómenos tromboembólicos; en el de la lenalidomida, la neutropenia y fenómenos tromboembólicos, y por último, en cuanto al bortezomib, hay que prestar atención a la trombocitopenia, cíclica y reversible durante el periodo de descanso y a la neuropatía periférica, que hay que manejar adecuadamente con descenso de dosis y cambios de esquema de administración pues es reversible en los dos tercios de los casos si se hace un manejo adecuado de la misma. En la Tabla 2 se resume la toxicidad más significativa de los esquemas que incluyen los nuevos agentes en combinación con el estándar MP. En conclusión, con la incorporación de estos nuevos agentes, estamos asistiendo a un cambio en el estándar de tratamiento de los pacientes con MM mayores de 65 años, si bien ninguno de ellos ha sido todavía aprobado para esta indicación y, por tanto, los pacientes deben ser tratados en el contexto de ensayos clínicos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por la Red de Mieloma (Ref. 603-1369).

Bibliografía

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- Longo D. Plasma cell disorders. In: Fauci A, et al. (ed). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Interamericano; 1998: 712-8.
- Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment of multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-5.
- Salmon SE, Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BGM, Dixon DO. Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1983; 1: 456-61.
- Boccardo M, Marmont F, Tribalto M, et al. Multiple myeloma: VCMP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 444-8.
- MacLennan ICM, Chapman C, Dunn J, Kelly K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339: 200-5.
- Bladé J, San Miguel JF, Alcalá A, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1165-71.
- Oken MM, Harrington DP, Abramson N, Kyle RA, Knospe W, Glick JH. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer* 1997; 79: 1561-1567.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3822-42.
- San Miguel JF, Gutiérrez N, García-Sanz R, et al. Thalidomide and new drugs for treatment of multiple myeloma. *Hematol J* 2003; 4: 201-7.
- Ludwig H, Drach J, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone versus melphalan-prednisolone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma: an interim analysis. *Blood* 2005; 106: 782.
- Facon T, Mary T, Harousseau JL, et al. 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. *JCO* 2006: Abstract 1.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31.
- Offidani M, Corvatta L, Piersantelli MN, et al. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006; 108 (7): 2159-64.
- Palumbo A, Falco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 106: 800.
- Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165-72.

¿CÓMO TRATAR A UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATO A INTENSIFICACIÓN CON AUTOTRASPLANTE?

L. ROSIÑOL, J. BLADÉ

Servicio de Hematología. Escuela de Hematología Farreras Valentí. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

La introducción de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes a los de la quimioterapia convencional ha representado el inicio de una nueva era en el tratamiento del mieloma múltiple (MM). La aproximación terapéutica universalmente aceptada para los pacientes menores de 65 años consiste en un tratamiento de inducción a base de poliquimioterapia o en regímenes basados en dexametasona, seguido de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASP). El hecho de que fármacos como la talidomida, el bortezomib o la lenalidomida hayan dado lugar a excelentes resultados en pacientes con MM resistente o en recaída ha propiciado la puesta en marcha de numerosos estudios que investigan la eficacia de estos nuevos fármacos en primera línea, con resultados muy esperanzadores. Todo ello nos plantea interrogantes como ¿cuál es el tratamiento de inducción más adecuado? o ¿qué papel tiene el TASP en la era de los nuevos fármacos?

Tabla 1. Resultados de los estudios aleatorizados de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos frente a quimioterapia convencional

Autor	RC (%)	SLE (meses)	SG (meses)
Attal <i>et al.</i> (IFM), 1996	22 vs. 5	28 vs. 18	57 vs. 42
Morgan <i>et al.</i> (MRC), 2003	44 vs. 9	32 vs. 20	55 vs. 42
Ferland <i>et al.</i> (GMA), 2005	-	24 vs. 18	50 vs. 55
Bladé <i>et al.</i> (PETHEMA), 2005	30 vs. 11	42 vs. 34	67 vs. 65
Barlogie <i>et al.</i> (US Intergroup), 2006	17 vs. 15	25 vs. 21	58 vs. 53

Tabla 2. Supervivencia tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos según el grado de respuesta alcanzado

Autor	RC (años)	RP (años)
Alexanian <i>et al.</i> , 2001	8,3	5
Bladé <i>et al.</i> , 2000	NA	4,2
Wang <i>et al.</i> , 2006	10	4,3

NA: no alcanzado.

Tabla 3. Impacto de la remisión completa en los pacientes tratados con autotrasplante o quimioterapia sola

	TASP (RC) (meses)	TASP (no RC) (meses)	QM (no RC) (meses)
Bladé <i>et al.</i>, 2000			
SLE	51	31	21
SG	NA	50	38
Alexanian <i>et al.</i>, 2001			
SLE	49	31	25
SG	79	54	54

NA: no alcanzado.

A continuación, se analizan los aspectos más relevantes del TASP para proseguir con los resultados obtenidos con los nuevos fármacos cuando se utilizan como parte del tratamiento de inducción pretrasplante.

Papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el tratamiento de primera línea

Aunque los resultados de las diferentes series son controvertidos, se considera que el TASP constituye una parte fundamental en el tratamiento de los pacientes con MM menores de 65 años. Así, en dos estudios aleatorizados^{1,2}, el autotrasplante fue superior a la quimioterapia convencional en términos de respuesta completa (RC), supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia global (SG). Por el contrario, en tres

estudios aleatorizados³⁻⁵ el TASP no fue superior a la quimioterapia convencional en términos de supervivencia, si bien en la serie del grupo cooperativo PETHEMA³ la tasa de RC fue significativamente superior en el brazo de TASP.

Impacto de la remisión completa

A la vista de estos resultados, resulta de especial interés identificar el subgrupo de pacientes que se benefician auténticamente del TASP frente a aquéllos en los cuales el TASP sólo aporta un beneficio marginal. En este sentido, la obtención de RC después del TASP constituye el factor fundamental para prolongar la supervivencia (Tabla 2). En las series de Bladé *et al.*⁶ y Alexanian *et al.*⁷, los pacientes que alcanzaron una RC después del TASP tuvieron una SG significativamente superior a la de los pacientes que alcanzaron tan sólo una respuesta parcial (RP). En la serie de Wang *et al.*⁸, que incluye 721 pacientes tratados con esquemas de inducción basados en dosis altas de dexametasona (DXM) seguido de TASP, la SG de los pacientes que obtuvieron una RC postrasplante osciló entre 10-14 años frente a tan sólo 4,3 años para los que sólo alcanzaron una RP. Un hecho interesante observado en dos de estas tres series es que los pacientes que están en RC después de la quimioterapia de inducción y que por motivos diversos no se intensifican con un trasplante tienen una SG similar a la de los pacientes que obtienen la RC tras el trasplante^{7,8}. Este hecho sugiere que lo importante es la consecución de la RC, independientemente del procedimiento con que el se haya conseguido. A mayor abundamiento, los pacientes que tras el autotrasplante permanecen en RP tienen una SLE y SG similares a los pacientes que se encuentran en RP tras la quimioterapia convencional y que por diversas circunstancias no han sido intensificados con autotrasplante^{6,7} (Tabla 3).

Factores asociados a la obtención de la remisión completa postrasplante

De todo lo anterior se desprende que el TASP constituye una herramienta terapéutica que nos ayuda a incrementar la tasa de RC, la cual constituye el factor crucial para prolongar la SG de los pacientes con MM. Una respuesta rápida a la quimioterapia inicial, un componente monoclonal sérico inferior a 10 g/L, una proteinuria inferior a 0,5 g/24 h y una proporción de células plasmáticas en médula ósea igual o inferior al 5% son los factores pretrasplante que se asocian a la obtención de RC postrasplante^{7,9} (Tabla 4).

Tabla 4. Factores asociados a la obtención de respuesta completa postrasplante

Cuántía componente M	RC (%)	p
Suero⁷		
<10g/L	52	0,01
≥10 g/L	15	
Suero y orina⁹		
<10 g/L y < 0,5 g/24 h	67	
10-20 g/L y/o 0,5 hasta 1 g/24 h	21	0,03
>20 g/L y/o > 1 g/24 h	7	

Tratamiento de inducción convencional

Los tratamientos de inducción clásicos se basan en dosis altas de DXM o en combinaciones poliquimioterápicas que pueden incluir agentes alquilantes con la precaución de que la exposición al melfalán sea escasa, al objeto de no comprometer la obtención de células madre. El esquema más ampliamente utilizado ha sido el VAD (vincristina y adriamicina en perfusión de 4 días y dexametasona) con el que se obtienen alrededor de un 60% de respuestas con un 5-10% de RC. El VAD, sin embargo, tiene el inconveniente de precisar una vía central, con el consiguiente riesgo de infección y trombosis y, por otra parte, el efecto antimieloma de la vincristina y de la adriamicina es marginal.

La combinación ciclofosfamida/dexametasona se ha comparado con VAD en un estudio aleatorizado. La tasa de respuestas, incluyendo RC, es similar con ambas opciones (7% RC y 57% RP con ciclofosfamida/dexametasona frente a 11% RC y 44% RP con VAD). Sin embargo, la asociación ciclofosfamida/dexametasona tiene la ventaja sobre VAD de la facilidad de su administración, así como la necesidad de administrar menor número de ciclos para obtener un grado de respuesta similar¹⁰.

Con los regímenes poliquimioterápicos se obtienen un 70% de respuestas pretrasplante, incluyendo un 15% de RC. En nuestro país se ha utilizado ampliamente el esquema VBMCP/VBAD, con una elevada tasa de respuestas y baja toxicidad. Por otra parte, la alternancia de ciclos basados en alquilantes (VBMCP) y de ciclos basados en dexametasona (VBAD) permite la recolección de progenitores hematopoyéticos sin problemas de movilización¹¹. Con estos regímenes, la tasa de respuestas postrasplante es del 70-90%, incluyendo un 30-40% de RC¹⁻⁴.

Nuevos regímenes de inducción

Talidomida/dexametasona

En dos estudios fase II, la combinación talidomida/dexametasona en primera línea ha producido una tasa de respuestas de alrededor del 70%^{12,13}, incluyendo un 16% de RC en uno de ellos¹³. En un estudio caso-control¹⁴ la tasa de respuestas con talidomida/dexametasona fue superior a VAD (76 vs. 52%, $p < 0,001$) y superior a dexametasona en un estudio aleatorizado del ECOG (63 vs. 41%, $p = 0,0017$)¹⁵. De igual modo, en la reciente actualización del protocolo internacional MM-003 en el que se incluyeron 470 pacientes, talidomida/dexametasona fue superior a dexametasona sola tanto en términos de respuesta (59 vs. 42%, $p < 0,001$) como en tiempo hasta la progresión (no alcanzado frente a 8,1 meses, $p < 0,0001$)¹⁶. No obstante, la tasa de RC en ambos estudios es baja (4-10%). De otro lado, en dos estudios recientes los resultados postrasplante en términos de respuesta o SG no parecen ser superiores a los obtenidos con VAD o quimioterapia convencional^{17,18}.

Hay que destacar, además, la elevada incidencia de trombosis venosa profunda al asociar talidomida con dexametasona (alrededor del 15%), hecho que obliga a la anticoagulación profiláctica durante al menos los primeros 4-6 meses de tratamiento, momento a partir del cual el riesgo de trombosis disminuye considerablemente. Un posible inconveniente de la asociación talidomida/dexametasona es que puede constituir un régimen no idóneo para los pacientes con enfermedad extramedular, dado el escaso efecto de la talidomida sobre los plasmocitomas y el efecto transitorio de la dexametasona sobre los mismos¹⁹.

Bortezomib/dexametasona

Bortezomib también se ha empleado en el tratamiento inicial del MM, ya sea sólo o en combinación con dexametasona o quimioterapia. Cuando se emplea en monoterapia en primera línea produce un 59% de respuestas, incluyendo un 11% de RC²⁰.

En un estudio fase II llevado a cabo por Jagannath *et al.*²¹ se incluyeron 32 pacientes tratados inicialmente con bortezomib en monoterapia, añadiendo dexametasona en caso de no obtener al menos una respuesta parcial tras dos ciclos de tratamiento o respuesta completa tras cuatro ciclos. La tasa de respuestas tras dos ciclos fue del 74% con un 3% de RC. En 22 pacientes se añadió dexametasona, y la tasa de respuestas al final del estudio fue del 94%, incluyendo un 6% de RC. En el estudio del Intergrupo Francés de Mieloma administrando bortezomib en combinación con dexametasona se obtuvieron un 66% de respuestas, incluyendo

un 21% de RC (definidas por electroforesis negativa). En este ensayo clínico, la tasa de RC postrasplante fue del 33%²³. En un estudio fase II del grupo cooperativo PETHEMA en el que se incluyeron 40 pacientes tratados con 6 ciclos alternos de bortezomib/dexametasona (bortezomib, ciclos 1-3-5; dexametasona ciclos 2-4-6) la tasa de respuestas al tratamiento fue del 82%, incluyendo un 12,5% de RC²⁴. La tasa de respuestas postrasplante fue del 94% con un 33% de RC. Hay que destacar que en este estudio la respuesta al tratamiento fue muy rápida. De hecho, el 82% de la disminución del componente monoclonal se produjo en los dos primeros ciclos de tratamiento. Otro aspecto interesante es que no se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento en el grupo de pacientes con citogenética de mal pronóstico (deleción 13q, t[4;14], t[14;16]) comparada con los pacientes sin estas alteraciones citogenéticas.

Los efectos secundarios más importantes de bortezomib son la trombopenia y la neuropatía periférica, que se presentan en aproximadamente el 30% de los pacientes. En este sentido, hay que señalar que la administración de ciclos alternos de bortezomib y dexametasona se ha asociado a una toxicidad muy baja, probablemente por la menor cantidad de fármaco administrado y por la prolongación del intervalo entre los ciclos de bortezomib²⁴.

Otras combinaciones

Bortezomib y talidomida se están empleando en combinación con dexametasona o quimioterapia, constituyendo los llamados regímenes triples. Así, la combinación PAD (bortezomib [PS-341], adriamicina, dexametasona) produce un 95% de respuestas globales con un 24% de RC pretrasplante. La tasa de RC postrasplante es del 43%. En este estudio, casi el 50% de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica, en su mayor parte grado 1-2²⁵.

Con la finalidad de disminuir la toxicidad de este régimen, se ha diseñado el PAD reducido con dosis matizadas de bortezomib a 1 mg/m². Si bien los resultados son preliminares y el número de pacientes incluidos es bajo, la tasa de respuestas continúa siendo alta (89%) y la toxicidad asociada es menor (16% de neuropatía periférica grado 1-2)²⁶.

El grupo de Alexanian ha tratado 36 pacientes con la combinación bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD), con dosis escaladas de bortezomib hasta 1,6 mg/m². Todos los pacientes recibían anticoagulación profiláctica. La tasa de respuestas obtenida fue del 92% con un 19% de RC. Hay que destacar que la respuesta fue muy rápida (<1,5 meses) por lo que los pacientes recibieron como máximo 2 ciclos de tratamiento antes de la intensificación, con la consiguiente disminución

de toxicidad y coste económico. Un aspecto interesante de este estudio es que no hubo diferencias en la tasa de respuestas entre los pacientes que recibieron una dosis de bortezomib $\geq 1,5$ mg/m² frente a los tratados con la dosis habitual de 1,3 mg/m². La tasa de respuestas postrasplante fue del 89%; sin embargo, la tasa de RC fue tan sólo del 31%²⁷.

En un estudio fase II en el que se han incluido 30 pacientes, la combinación VDD (bortezomib, doxil, dexametasona) ha producido una tasa global de respuestas del 93%, incluyendo un 32% de RC (definida por electroforesis negativa) y un 21% de VGPR. La tasa de respuestas completas postrasplante (electroforesis negativa) fue del 54%²⁸. Dada la elevada tasa de RC/VGPR pretrasplante cabría esperar una tasa de RC postrasplante más elevada que el 54%.

¿Cuál es el régimen de inducción ideal?

El régimen de inducción ideal es aquel que produce una elevada tasa de respuestas con poca toxicidad y sin comprometer la obtención de células madre. Tal como se ha reflejado a lo largo de esta revisión, se están llevando a cabo numerosos estudios con diferentes combinaciones de fármacos. Globalmente, los resultados son prometedores en todos ellos, con tasas globales de respuestas muy elevadas y con la ventaja sobre la quimioterapia convencional de producir las respuestas con gran rapidez. Este hecho permite efectuar tratamientos de inducción muy cortos y, por consiguiente, menos tóxicos, dejando al paciente menos expuesto a fármacos y con más posibilidades de tratamiento en el momento de la recaída. Sin embargo, el seguimiento de todos estos estudios es todavía muy corto y, a menudo, el número de pacientes incluidos es bajo, por lo que resulta difícil extraer conclusiones sobre cuál es el régimen más adecuado. Por otra parte, una cuestión fundamental como es saber si los nuevos

Tabla 5. Respuestas completas pre- y postrasplante con los diferentes regímenes de inducción

Régimen	RC pre-TASP (%)	RC post-TASP (%)
Dexametasona /VAD like	3-10	35
Ciclofosfamida/dexametasona	7	32
Poliquimioterapia (VBMCP/VBAD)	10-15	35-40
Talidomida/dexametasona	5-10	44*
Bortezomib/dexametasona	12	33
PAD	24	43
VTD	19	31
VDD	32 (EF-)	54 (EF-)

*Respuesta parcial muy buena.

fármacos son superiores a la quimioterapia convencional está aún por responder. En este sentido, Fermand *et al.* llevaron a cabo un estudio aleatorizado en el que se comparaban talidomida/dexametasona frente a VAD como tratamiento de inducción pretrasplante. Si bien la tasa de VGPR fue significativamente mayor en el brazo de talidomida/dexametasona, no hubo diferencias significativas en la tasa de RC postrasplante (44 vs. 42%)¹⁷. El Intergrupo Francés de Mieloma está llevando a cabo un estudio aleatorizado en el que se han incluido 480 pacientes y se comparan bortezomib/dexametasona frente a VAD como inducción pretrasplante, con resultados todavía muy preliminares²⁹. El grupo español PETHEMA está llevando a cabo un estudio fase III en el que se prevén incluir 430 pacientes y en el que se comparan tres regímenes de inducción (VBMCP/VBAD+bortezomib vs. talidomida/dexametasona vs. bortezomib/talidomida/dexametasona). Con toda seguridad, en un futuro próximo aspectos biológicos, como el *status citogenética*, también deberán tenerse en cuenta en el momento de decidir el tratamiento, dando lugar a regímenes de tratamiento adaptados a los diferentes grupos de riesgo.

¿Cuál es el papel del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en la era de los nuevos fármacos?

Tal como se ha comentado anteriormente, existen diversos trabajos que demuestran que la supervivencia de los pacientes que están en RC postrasplante es similar a la de los que alcanzan la RC tras la quimioterapia de inducción y que por motivos diversos no se trasplantan⁶⁻⁸. Estos trabajos están basados en pacientes tratados con dexametasona o quimioterapia convencional y no se conoce si estos resultados son extrapolables a los pacientes tratados con los nuevos fármacos. Hoy por hoy, los nuevos fármacos y el trasplante quedan englobados dentro de una estrategia global de tratamiento que pasa por obtener la máxima disminución del componente monoclonal pretrasplante al objeto de aumentar al máximo las posibilidades de alcanzar una RC postrasplante. Con toda probabilidad los estudios aleatorizados actualmente en curso proporcionarán resultados que permitirán optimizar el uso de los nuevos fármacos como tratamiento de inducción y contribuirán a identificar qué pacientes se benefician del autotrasplante.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a las becas del Ministerio de Sanidad y Consumo V-2005-F55240-0 y RD-06/0020/005.

Bibliografía

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
2. Child JA, Morgan G, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Phil D, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
3. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-9.
4. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9227-33.
5. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24: 929-35.
6. Bladé J, Esteve J, Rives S, Martínez C, Rovira M, Urbano-Ispizua A, et al. High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission. Results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transpl* 2000; 26: 845-9.
7. Alexanian R, Weber D, Giralt S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27: 1037-43.
8. Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giralt S, Alexanian R. Complete remission represents the major surrogate marker of long survival in multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 403.
9. Nadal E, Giné E, Bladé J, Esteve J, Rosiñol L, Fernández-Avilés F, et al. High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission. *Bone Marrow Transpl* 2004; 33: 61-4.
10. Mellqvist UH, Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, Tangen JM, et al. Dexamethasone and cyclophosphamide: more convenient and as effective as VAD before high-dose melphalan and autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 793.
11. De la Rubia J, Bladé J, Lahuerta JJ, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica* 2006; 91: 621-7.
12. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, Geyer S, Iturria N, Fonseca R, Lust JA, Kyle RA, Witzig TE. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-23.
13. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-9.
14. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: 35-9.

15. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp R. 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 Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 431-6.
16. Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as primary therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 795.
17. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, Jaccard A, Bouscary D, Leblond V, et al. Dexamethasone+thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 57.
18. Thomas SK, Giralt SA, Wang M, et al. Survival outcomes of patients receiving thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 3569.
19. Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, et al. Escape of extramedullary disease to the thalidomide effect in multiple myeloma. *Haematologica* 2004; 89: 832-6.
20. Anderson K, Richardson P, Chanan-Khan A, Schlossman R, Munshi N, Oaklander A, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma (MM): results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract 7504.
21. Hideshima T, Richardson P, Chauhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Research* 2001; 61: 3071-6.
22. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, Camacho E, Irwin D, Lutzky J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 776-83.
23. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 1498-505.
24. Rosiñol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, García-Sánchez P, Gutiérrez N, et al. A phase II trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol* 2007.
25. Oakervee HE, Popat R, Curry N, Smith P, Morris C, Drake M, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-62.
26. Popat R, Oakervee HE, Curry N, Foot N, Morris C, Drake M, et al. Reduced dose PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, adriamycin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108: abstract 2554.
27. Wang M, Delasalle K, Giralt S, Alexanian R. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2006; 108: abstract 784.
28. Jakubowiak AJ, Al-Zoubi A, Kendall T, Friedman J, Ahmed A, Khaled Y, et al. High rate of complete and near complete responses (CR/nCR) after initial therapy with bortezomib (Velcade®), Doxil®, and dexamethasone (VDD) is further increased after autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2006; 108: abstract 3093.
29. Harousseau JL, Marit G, Caillot D, Casassus P, Facon T, Mhity M, et al. Velcade®/Dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myelo-

ma (MM): an interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial. *Blood* 2006; 108: abstract 56.

¿SIGUE SIENDO NECESARIO EL TRASPLANTE AUTÓLOGO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE? ¿TIENE ALGÚN PAPEL EL TRASPLANTE ALOGÉNICO?

J.J. LAHUERTA PALACIOS

Servicio de Hematología.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

En el mieloma múltiple (MM), la incorporación a la práctica clínica de una nueva generación de fármacos con mecanismos de acción diferentes a los de la quimioterapia (Qt) convencional ha provocado una lógica y esperanzada expectativa de mejora en los resultados del tratamiento en esta enfermedad¹.

En los últimos años, talidomida primero², bortezomib después³ y finalmente lenalidomida⁴ cubren rápidamente las diferentes etapas de la investigación clínica ofreciendo abundantes datos de ensayos fase II y III en segunda/tercera línea y, más recientemente, de fases II-III en primera línea de tratamiento. Junto a esta investigación inicial, basada en monoterapias y/o comparaciones básicas contra estándares como dexametasona o VAD, el interés suscitado por estos nuevos fármacos en muchos grupos cooperativos ha originado ensayos clínicos adicionales en todos los escenarios de la enfermedad, buscando mayor eficacia a través de múltiples propuestas de combinaciones entre estos mismos nuevos fármacos o de los nuevos fármacos con agentes quimioterápicos convencionales.

Puede afirmarse que los datos disponibles confirman la entrada en una nueva era del tratamiento del MM. Actualmente, las nuevas combinaciones han cambiado casi radicalmente las expectativas en pacientes mayores en los que no es posible un trasplante hemopoético (TPH), se abren posibilidades de tratamiento eficaz en situaciones de recidiva, progresión o refractariedad y comienzan a perfilarse nuevas asociaciones de fármacos capaces de soslayar algunos factores de riesgo genético. Los primeros análisis de grandes series de pacientes permiten ya descubrir mejoras en los perfiles de supervivencia de la enfermedad, que sin duda continuarán mejorando en el futuro inmediato.

Sin embargo, a diferencia de lo ocurrido, por ejemplo, en la leucemia mieloide crónica, en el MM ninguno de los nuevos fármacos ha cubierto por sí solo todas

las necesidades de la enfermedad. Los esfuerzos actuales se dirigen hacia la búsqueda de sinergias terapéuticas, tanto a través de nuevas combinaciones de tratamiento cíclico como de estrategias secuenciales en las que el trasplante y los nuevos tratamientos de mantenimiento mantendrán una importancia fundamental.

Para un observador no dedicado, la excesiva oferta de información, en comunicaciones reiteradas, frecuentemente con resultados preliminares, de múltiples asociaciones de fármacos, en escenarios clínicos diferentes, puede dar lugar a confusión y una apreciación excesiva del éxito alcanzado. En este contexto, la pregunta en la que se basa esta ponencia era ya, de algún modo, inevitable.

La medida de la eficacia terapéutica en el mieloma múltiple

La abrumadora información sobre ensayos clínicos basados en nuevos esquemas de tratamiento en el MM, con frecuencia preliminar y/o con periodos de observación limitados exige alguna aclaración sobre la interpretación de sus resultados.

Ante la existencia de tratamientos de rescate capaces de obtener de nuevo el control de la enfermedad, el efecto beneficioso de una línea o de una estrategia secuencial de tratamiento puede ser sólo uno de los componentes en la mejora de la supervivencia de los pacientes. Por tanto, la supervivencia como *endpoint* en los ensayos clínicos actuales puede ser engañosa, si, como ocurre en general, los tratamientos de rescate no son tenidos en cuenta. La supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia libre de progresión (SLP) resultan más adecuados como parámetros de medida.

En otras ocasiones, comunicaciones a congresos e incluso publicaciones ofrecen resultados de ensayos clínicos para MM basados casi exclusivamente en los índices y tipos de respuesta. Ni los criterios EBMT⁵, ni los más recientemente propuestos por el International Myeloma Working Group⁶ han sido previamente validados, por lo que no existe certeza de que los diferentes estratos de respuesta agrupen subgrupos de pronósticos diferentes. Por el contrario, dos amplios estudios retrospectivos^{7,8} y los resultados preliminares del estudio prospectivo español⁹ sugieren que sólo la respuesta completa con inmunofijación negativa configura un subgrupo de mejor pronóstico respecto a cualquier otro tipo de respuesta, que a su vez establece ventajas respecto a la progresión. Es necesario interpretar con especial precaución el significado de los tipos Near Complete Remission o Very Good Partial Response, que probablemente no se asocian a mejor pronóstico que la respuesta parcial estándar. Mas aún,

aunque la respuesta ante los nuevos fármacos se ha comprobado relacionada con mejoras en los índices de SLE y SG, no está claro, debido a los diferentes mecanismos de acción, si a igualdad de respuesta sus duraciones son similares las obtenidas con quimioterapia convencional.

El trasplante autólogo en estrategias de primera línea en el mieloma múltiple

La posición histórica del trasplante autólogo en el tratamiento del mieloma múltiple

En los 30 años transcurridos entre 1969 (con la descripción de la pauta melfalán-prednisona [MP] intermitente)¹⁰ y 1989, año de la publicación del primer esquema de Qt a alta dosis soportando TPH¹¹, no se produjeron avances mayores en el tratamiento del MM¹². De hecho, hasta este momento ni siquiera el concepto de remisión completa había sido incluido entre los criterios de respuesta. La capacidad de los diferentes regímenes de acondicionamiento asociados a TPH para obtener un elevado índice de respuestas, incluyendo un 26-55% de respuestas completas, supuso una mejora en los perfiles de supervivencia respecto a la época anterior, mejorando desde cifras de SG y SLE a los 5 años del 25 y 13%, respectivamente, hasta los resultados obtenidos en el reciente protocolo del Grupo Español GEM 2000, en el que la mediana de la SG es de 68 meses y la de SLE de 38 meses. Los estudios poblacionales caso-control del Nordic Myeloma Study Group que comparan el pronóstico de pacientes con MM y menos de 60 años potencialmente candidatos a TPH pero no trasplantados, con pacientes sometidos a TPH confirmó que la introducción de la Qt a alta dosis soportada con TPH supuso un hito en el tratamiento del MM, que indujo mejoras objetivas en la supervivencia de la enfermedad^{13,14}.

Candidatos a trasplante autólogo en primera línea

Se asume esta condición en pacientes con 65 años y ausencia de comorbilidad severa. Esta definición, útil en la estandarización de ensayos clínicos, es imprecisa en su aplicación asistencial, especialmente en pacientes con buena situación biológica en el tramo de los 65 a los 70 años. Aunque el rendimiento del TPH en pacientes con MM en este rango de edad ha sido objeto de controversia¹⁵ y su aplicabilidad respecto a los pacientes más jóvenes se reduce desde el 80-90% hasta un 65%, es muy probable que los pacientes que finalmente son trasplantados en primera línea obtengan beneficios del procedimiento. De hecho, en un es-

tudio aleatorizado italiano en pacientes mayores de 65 años, melfalán 100 mg/m² con TPH fue superior a MP tanto en los índices de respuesta como en la supervivencia¹⁶; otro estudio posterior del mismo grupo demostró que melfalán 200 mg/m² no incrementó la mortalidad, obteniendo, sobre melfalán 100 mg/m², mejorías significativas en la SLP¹⁷.

Justificación del trasplante hemopoyético autólogo en el mieloma múltiple

El estudio fase III IFM90 del Intergroupe Française du Myélome¹⁸ en pacientes < 60 años demostró la superioridad de añadir un TPH autólogo acondicionado con MEL140+Rt después de la Qt habitual utilizada en primera línea. En este estudio, todos los parámetros de eficacia fueron mejores en la rama de TPH, incluyendo RC (22 vs. 5%), SLE (a 5 años 28 vs. 10%) y supervivencia (a 5 años 55 vs. 12%). En actualizaciones posteriores, la supervivencia a 7 años, en el brazo de TPH de este ensayo clínico prácticamente duplica a la de los pacientes tratados sólo con Qt. Igualmente, en el Medical Research Council Myeloma VII Trial¹⁹, en 407 casos de MM de nuevo diagnóstico con menos de 65 años, los índices de RC estricta fueron del 44% en los casos tratados con MEL200 y TPH vs. el 8% en grupo de Qt estándar, lo que se asoció con una mediana de supervivencia superior a 1 año en el brazo con TPH respecto a los pacientes tratados sólo con Qt, una diferencia que, como ocurre con el estudio francés, tiende a aumentar en observaciones posteriores con seguimientos más prolongados. Otros estudios han demostrado resultados similares, y sólo el ensayo PETHEMA ha mostrado perfiles de supervivencia equivalentes en los casos tratados con Qt vs. Qt+TPH, aunque en este estudio los pacientes sin respuesta a Qt estándar no fueron sometidos a trasplante²⁰.

La viabilidad de TPH autólogo⁵ en tándem fue propuesta por primera vez por el Grupo de Arkansas en un estudio fase II sobre pacientes de alto riesgo, cuyos resultados sugirieron que un segundo trasplante podía mejorar la respuesta y prolongar la supervivencia^{22,23}. Entre 1994 y 1999 el Grupo Español de Mieloma llevó a cabo un estudio en 88 casos de MM de nuevo diagnóstico que recibieron dos TPH en tándem con MEL200 y CBV, respectivamente, logrando mejorar desde el 30 al 48% el índice de RC estricta, aunque en un estudio caso-control contra un único TPH con MEL200, el beneficio del segundo TPH sólo alcanzó a los pacientes que no lograron RC con el primer procedimiento²³. Esta apreciación preliminar fue posteriormente confirmada en fase III por el estudio IFM90, en el que el brazo de trasplante en tándem, respecto al de TPH único, logró mejorías a 7 años de SG y SLE del 42 vs. 21% y del 20 vs. 10%, respectivamente, ob-

teniendo el mayor beneficio en los pacientes que tras el primer TPH no habían logrado al menos una reducción de la banda M superior al 90%²⁴. El estudio italiano Bologna 96²⁵ ha reconfirmado este resultado, según el cual un segundo TPH autólogo en pacientes de nuevo diagnóstico beneficia sólo a los casos que no obtienen RC o RP de muy buena calidad con el primer procedimiento.

Efecto sinérgico de la quimioterapia inicial con la eficacia del trasplante hemopoyético autólogo en primera línea

Hasta ahora la mayoría de los autores²⁶ consideran que, en el MM, la eficacia de la Qt inicial, en pacientes candidatos a TPH, es una cuestión menor subrogada a los objetivos de controlar las complicaciones asociadas al momento del diagnóstico y a la no interferencia con la recolección de progenitores hemoperiféricos. Los esquemas más recomendados son VAD o dexametasona, capaces de obtener un 50-70% de respuestas, con un exiguo 0-5% de remisiones completas²⁶. Esta posición fue reforzada por estudios retrospectivos que demuestran un aceptable porcentaje de respuestas, incluso RC, tras el TPH, en pacientes previamente refractarios a dexametason²⁷, así como por otros ensayos clínicos que demostraron supervivencias similares cuando utilizaron TPH precoz frente a como tratamiento de rescate^{28,29}.

No obstante, muy posiblemente, lo anterior sólo es cierto con esquemas de inducción de eficacia menor, incapaces de obtener índices de RC, o RP de muy buena calidad, superiores al 5%. Por el contrario, utilizando esquemas más activos, nuevos datos sugieren que en el MM la eficacia de la Qt inicial resulta determinante en el éxito conjunto de las estrategias combinadas de Qt seguida de TPH.

En el análisis multivariable del estudio retrospectivo PETHEMA basado en el Registro Español, la quimiosensibilidad a la primera línea de tratamiento fue un factor relacionado significativamente con la posibilidad de obtener RC estricta⁷. En el análisis final del protocolo GEM2000 (datos aún no publicados), aparentemente, el tipo de respuesta a la Qt convencional de inducción (VBMCP/VBAD) no condiciona un pronóstico diferente tras el trasplante. Sin embargo, esta visión global encubre una realidad diferente. En este estudio los pacientes en RC pre-TPH evolucionan igual que los casos que obtienen RC tras el TPH, y podría ser que estos casos, como ocurre en el TPH en tándem, no se beneficien del primer trasplante. Sin embargo, tras el TPH, el 49% de los pacientes que lograron RC con inmunofijación positiva con la Qt de inducción mejoraron su respuesta hasta RC estricta obteniendo una mejoría pronóstica muy significativa.

tiva (mediana SLE: 71 meses vs. 37 meses en los casos en que permanecieron en EEF-RC tras el TPH, $p = 0,00001$. Mediana SG: No alcanzada, 76% vivos a los 7 años vs. 68 meses en los casos que permanecieron en EEF-RC tras el TPH, $p = 0,0001$). Por el contrario, sólo el 31% de los casos en RP tras la Qt alcanzaron RC y, por tanto, una ganancia pronóstica similar (SLE y SG $> 0,00001$). Mas aún, la cifra de RC pos-TPH se redujo al 6% en los casos que tras la Qt inicial sólo obtuvieron una respuesta mínima o permanecieron estables. Estos datos, que confirman la importancia de la respuesta a la Qt inicial, orientan hacia la selección de tratamientos de inducción más eficaces, ya que su efecto potencia el efecto antimieloma del TPH posterior.

El efecto de los nuevos regímenes de inducción en la eficacia del trasplante hemopoyético autólogo

Hasta ahora, los datos fase II-III disponibles con combinaciones relativamente sencillas de nuevos y viejos fármacos en primera línea no ofrecen resultados radicalmente diferentes que los logrados por las Qt del última generación tipo VBMCP/VBAD^{2,4,30-34} (Tabla 1). Por la lógica de la investigación, sin embargo, es inevitable que, combinaciones mucho más eficaces, desarrolladas inicialmente para segundas o terceras líneas de tratamiento o para pacientes mayores no candidatos a trasplante, acaben siendo utilizadas en primera línea. No hay ninguna razón para no utilizar en pacientes candidatos a trasplante nuevos esquemas como VMPT (bortezomib, melfalán, prednisona, talidomida)³⁵, capaces de lograr hasta un 36% de RC en segunda línea, o las asociaciones de melfalán y prednisona con bortezomib³⁶, talidomida³⁷ o lenalidomida³⁸, que en pacientes mayores han obtenido resultados próximos a los alcanzados con TPH en pacientes < 65 años, incluyendo tasas de RC entre el 15³⁷ y el 32%³⁶.

Existe aún poca experiencia en TPH autólogo precedido por primeras líneas basadas en los nuevos fármacos. En un estudio fase II del Hospital St. Bartholomew's, la utilización de una combinación de bortezomib, doxorubicina y dexametasona seguida de TPH con melfalán 200 mg/m² en pacientes de nuevo diagnóstico alcanzó un 24% de RC tras la Qt y 43% tras el trasplante³². Otros estudios que comparan talidomida-dexametasona con VAD obtienen tasas de respuesta pre- y pos-TPH similares para ambos esquemas^{39,40}. Por el contrario, un estudio caso-control del Grupo de Bolonia en el que se comparan 142 pacientes tratados con talidomida-dexametasona seguido de doble TPH autólogo con 129 casos igualmente sometidos a doble TPH, pero tratados con esquemas de inducción convencionales, obtuvo diferencias significativas, con RC del 54% en el grupo de talidomida, en comparación con el 33% de RC en el grupo control,

con medianas de SLP de 42 vs. 31 meses, respectivamente. Llamativamente, los pacientes con del(13q) y/o t(4;14) tratados en inducción con talidomida-dexametasona, tras el segundo TPH lograron un 68% de RC+VGPR y perfiles de SG/SLP similares a los casos sin estas alteraciones genéticas⁴¹.

Los resultados del estudio IFM 9902⁴², que demuestra que el mantenimiento con talidomida, tras doble TPH, incrementa los índices de respuesta y mejora la supervivencia, ha abierto una nueva vía en la terapéutica del MM. Actualmente, varios grupos cooperativos exploran nuevas combinaciones de mantenimiento, incluyendo talidomida, bortezomib o lenalidomida, en combinación o no con esteroides o interferón.

Conclusión

A la espera de nuevos datos, es lógico prever que la introducción de nuevos agentes como talidomida, bortezomib o lenalidomida en nuevas combinaciones, antes o después del trasplante, contribuirá a mejorar la eficacia de los regímenes de Qt a altas dosis soportados con trasplante autólogo, mejorando la calidad de las respuestas y los índices de supervivencia, incluso en pacientes afectados por anomalías genéticas de alto riesgo. En este nuevo contexto, previsiblemente, el trasplante autólogo permanecerá como un elemento nuclear en las estrategias de tratamiento del MM.

¿Tiene algún papel el trasplante alogénico en el mieloma múltiple?

El trasplante alogénico en el MM se asocia a elevadas tasas de respuesta y bajos índices de recidiva, pero la mortalidad relacionada con el procedimiento en la mayoría de las series ha limitado su utilización sistemática en esta enfermedad^{43,44}. De manera característica, en los estudios comparativos retrospectivos disponibles, el TPH autólogo logra ventajas en la supervivencia pero los pacientes sometidos a TPH alogénico que sobreviven a largo plazo mejoran la SLP⁴⁵. Como ocurre en otras enfermedades hematológicas, la disponibilidad de donante, la morbilidad y la frecuentemente profunda afectación de la calidad de vida a largo plazo relacionada con la EICH crónica⁴⁶ son otros factores que también en el MM condicionan la utilización del TPH alogénico. Los regímenes de acondicionamiento no mieloablativos (RNM) y los avances en las terapéuticas de soporte han renovado el interés por los trasplantes alogénicos en el MM.

Tabla 1. Nuevas combinaciones de nuevos fármacos en primera línea de tratamiento en mieloma múltiple

Referencia	Esquema	Respuesta global (%)	RC (%)	Recolección suficiente (%)	Actualización (ASH 06)
De la Rubia <i>et al.</i> ³⁰	VBMCP/VBAD	93	13	92	
Rajkumar <i>et al.</i> ²	TAL/DEXA	72	4	90	RC+RP: 59%
Jagannath <i>et al.</i> ³¹	VEL/DEXA	90	10	90	R: 88% RC: 18%
Oakervee <i>et al.</i> ³²	VEL/DEXA/Dx	95	20	95	
Wang <i>et al.</i> ³³	VEL/TAL/DEXA	92	18	Sí	
Rajkumar <i>et al.</i> ⁴	LEN/DEXA	91	6	Sí	RC: 24%
Rosiñol <i>et al.</i> ³⁴	VEL/DEXA alternante	76	15	Sí	

Tras el entusiasmo de las primeras publicaciones, y ya con periodos de observación mas prolongados, fue evidente que las tasas de mortalidad relacionadas con los RNM se situaban entre el 20-30%, que la EIHC crónica se asocia a mejores periodos de SG y SLP y que los pacientes previamente muy tratados no obtenían beneficios relevantes debido a la mayor mortalidad y al aumento de las tasas de progresión⁴⁷.

Según otro reciente estudio EBMT⁴⁸ que compara regímenes mieloablativos frente a RNM en trasplantes alogénicos HLA-idénticos realizados entre 1998 y 2002, la mortalidad no dependiente de recidiva fue del 37 vs. 24%, respectivamente, mientras que, por el contrario, a 2 años la tasa de progresión fue del 19 vs. 35%, sin diferencias en la supervivencia. Consecuentemente, los RNM se relacionaron con menor mortalidad, pero mayores índices de progresión o recidiva.

Trasplante hemopoyético autólogo frente a trasplante hemopoyético alogénico con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos en tratamientos de rescate

La experiencia del Grupo de Heidelberg⁴⁹, que comparó retrospectivamente el pronóstico de 128 pacientes con MM resistentes a primera línea o en progresión tras TPH autólogo, que fueron tratados con tres ciclos de talidomida, etopósido, ciclofosfamida y dexametasona seguido de TPH autólogo (74 casos) o TPH alogénico RNM (fludarabina y 2 Gy o melfalán 140, 44 casos), demostró diferencias significativas en la mortalidad relacionada (TPH autólogo: 1% vs. TPH alogénico: 20%) y en los índices de RC (TPH autólogo: 9% vs. TPH alogénico: 36%), pero la SG y la SLE fue similar en ambos grupos (14 meses). La incidencia de EICH fue del 82% (62% extensa). A los 3 años, 11 de los 12 casos que permanecían vivos en el grupo RNM pre-

sentaban EICH extensa, por lo que, en conjunto, no se observaron ventajas suficientes para justificar TPH alogénico con RNM en segunda línea.

Trasplante hemopoyético autólogo frente a trasplante hemopoyético alogénico con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos en primera línea

En primera línea de tratamiento, los resultados de dos estudios aleatorizados fase III, que comparaban TPH autólogo con TPH alogénico RNM,

llevados a cabo, uno por el Intergroupe Française du Myelome^{50,51} y otro por investigadores italianos⁵², arrojan resultados a primera vista contradictorios.

En el caso de los protocolos IFM 03/04, se seleccionaron pacientes menores de 65 años y alto riesgo definido por B2M elevada y del(13q) positiva, los cuales fueron sometidos a VAD y TPH autólogo con MEL200, seguido de TPH alogénico RNM (busulfán a baja dosis, fludarabina, ATG) en los casos con donante, o bien seguido de un nuevo TPH autólogo con MEL220 en pacientes sin donante. En los dos análisis realizados, el segundo con una mediana de 38 meses de observación, el pronóstico de los pacientes tratados con TPH alogénico fue inferior comparado con el brazo segundo TPH autólogo, hallándose diferencias significativas en la supervivencia a favor del grupo sin donante (35 m vs. 59 m), tanto en los análisis de casos efectivamente trasplantados como por "intención de tratar", debido fundamentalmente a la mejor respuesta de estos pacientes a los tratamientos de rescate, ya que la SLE fue similar para ambos tipos de trasplante.

Los resultados anteriores contradicen aparentemente a los del estudio italiano, cuyos pacientes fueron tratados siguiendo una estrategia similar a la de los estudios IFM (VAD seguido de TPH autólogo en tándem o, en el caso de disponer de donante, irradiación corporal total no mieloablativa y TPH alogénico). En este ensayo clínico, con una mediana de 45 meses de observación, la SG y la SLE fueron mejores en los casos con donante (medianas 80 vs. 54 meses y 35 vs. 29 meses, respectivamente); igualmente los índices de RC fueron netamente superiores para el grupo con TPH alogénico (53 vs. 21%), sin que la mortalidad relacionada difiriese entre los grupos de autólogo-autólogo o autólogo-alogénico (1 vs. 7%).

Es difícil justificar diferencias tan pronunciadas en dos estudios coetáneos cuyos planteamientos terapéuticos son aparentemente similares. Sin embargo, por una parte, el factor de riesgo de ambas series es

muy diferente: el alto riesgo del ensayo francés contrasta con la limitada información genética en el estudio italiano, en el que sólo el 30% de los casos presentan B2M < 3,5 mg/L o del(13q) positiva. Desde este punto de vista, la indicación de TPH alogénico en pacientes con MM de alto riesgo, como ya ha ocurrido en la leucemia mieloide aguda⁵³, no contribuiría a soslayar el mal pronóstico, confirmando estudios retrospectivos anteriores con resultados similares⁵⁴.

Por otra parte, el estudio italiano⁵² presenta aspectos cuestionables, fundamentalmente la diferencia entre los regímenes de acondicionamiento del primer trasplante autólogo entre los grupos comparados. Mientras que en el primer TPH autólogo del grupo con donante se utilizó uniformemente melfalán 200 mg/m², el primer TPH del grupo autólogo-autólogo recibió melfalán a dosis variables entre 100, 140 o 200 mg/m², sin que este extremo pueda ser aclarado en detalle en la publicación original. Este hecho podría justificar la inusualmente baja tasa de RC en este grupo de pacientes, en los que también el pronóstico se encuentra por debajo del estándar. Comparado, por ejemplo, con los resultados del protocolo GEM200, cuya mediana de supervivencia es de 69 meses y la SLE es de 38 meses, el pronóstico del grupo que recibió TPH alogénico en este estudio no difiere sustancialmente. Los resultados de otros grupos que utilizaron TPH autólogo en tándem^{55,56} confirman la posibilidad de obtener perfiles de supervivencia semejantes a las descritas en este estudio con autoalotrasplante, pero sin las impredecibles consecuencias de la EICH crónica, señalando los problemas de diseño y ejecución del estudio, comentados ya por otros autores⁵⁷. Sin embargo, la formación de un *plateau* en la curva de SLE y la baja mortalidad relacionada en los pacientes alotrasplantados son datos relevantes de este estudio, que justifican la consideración del TPH alogénico con radioterapia no mieloablative para nuevos ensayos clínicos.

Conclusión

Dados los buenos resultados descritos con trasplante autólogo, único o en tándem, en pacientes de buen pronóstico, y el mal resultado de los procedimientos del tándem autoalotrasplante en MM de alto riesgo, parecen necesarios nuevos esfuerzos dirigidos a desarrollar el efecto "injerto contra mieloma", reduciendo la frecuencia e intensidad de la EICH crónica. Estos desarrollos competirán con nuevos avances asociados a la utilización de nuevos fármacos. Parece evidente que, por ahora, salvo en pacientes muy seleccionados, la realización de TPH alogénico en MM debería ceñirse al ámbito de ensayos clínicos.

Agradecimientos

Financiado en parte con el Proyecto FIS (Fondo de Investigaciones Sanitarias. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad) PI060339.

Bibliografía

- Ribatti D, Vacca A. Novel agents for multiple myeloma treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7: 395.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. 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: 431-6.
- Armand JP, Burnett AK, Drach J, et al. The emerging role of targeted therapy for hematologic malignancies: update on bortezomib and tipifarnib. *Oncologist* 2007; 12: 281-90.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005; 106: 4050-3.
- Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115-23.
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2007; 21: 1134.
- Lahuerta JJ, Martínez-López J, Serna JD, Blade J, et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2000; 109: 438-46.
- Wang M, Delasalle K, Thomas S, et al. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 403.
- Lahuerta JJ, Bladé J, Rosiñol L, et al. Prognostic impact of post-transplantation complete remission in multiple myeloma. Preliminary results of a prospective study in a series of homogeneously treated patients. *Haematologica* 2005; 90: 103 Abst.
- Alexanian R, Haut A, Khan A, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208: 1680-5.
- Gore ME, Selby PJ, Viner C, et al. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 2: 879-82.
- Myeloma Trialists' 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' Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
- Hjorth M, Holmberg E, Rodjer S, et al. Survival in conventionally treated younger (<60 years) multiple myeloma patients: no improvement during two decades. Nordic Myeloma Study Group (NMSG). *Eur J Haematol* 1999; 62: 271-7.
- Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. *Blood* 2000; 95: 7-11.
- Blade J, Vesole DH, Gertz M. High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3469-70.

16. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial Multiple myeloma: comparison of two dose-intensive melphalan regimens (100 vs 200 mg/m²). *Blood* 2004; 104: 3052-7.
17. Palumbo A, Bringhen S, Bertola A, et al. Multiple myeloma: comparison of two dose-intensive melphalan regimens (100 vs 200 mg/m²). *Leukemia* 2004; 18: 133-8.
18. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
19. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875-83.
20. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106: 3755-9.
21. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
22. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20-32.
23. Lahuerta JJ, Grande C, Martínez-López J, et al. Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Español de Síndromes Linfoproliferativos/Trasplante Autólogo de Médula Ósea phase II trial. *Br J Haematol* 2003; 120: 296-303.
24. Attal M, Payen C, Facon T, et al. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "Intergroupe Français du myélome". *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 718 (abstr).
25. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, 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; 25: 2434-41.
26. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860-73.
27. Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Clinical outcomes with intensive therapy for patients with primary resistant multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34: 229-34.
28. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-6.
29. Gertz MA, Lacy MQ, Inwards DJ, et al. Early harvest and late transplantation as an effective therapeutic strategy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 221-6.
30. De la Rubia J, Blade J, Lahuerta JJ, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica* 2006; 91: 621-7.
31. Jagannath S, Durie BG, Wolf J, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 776-83.
32. Oakervee HE, Popat R, Curry N, et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129: 755-62.
33. Wang M, Delasalle K, Giralt S, et al. Rapid control of previously untreated multiple myeloma with bortezomib-thalidomide-dexamethasone followed by early intensive therapy. *Blood* 2005; 106: abst 784.
34. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, et al. Alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed younger patients with multiple myeloma: results of a PETHEMA Phase II Trial. *Blood* 2006; 108: abst 3086.
35. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109: 2767-72.
36. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165-72.
37. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-31.
38. Palumbo A, Falco P, Benevolo G, et al; Italian Multiple Myeloma Network. Oral lenalidomide plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2006; 24: 7518.
39. Macro M, Divine M, Uzunhan Y, et al. Dexamethasone+thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): a randomized trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 57.
40. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Analysis of outcome after autologous stem transplantation in patients with newly diagnosed myeloma: comparison of different induction regimens. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 3079.
41. Cavo M, Testoni N, Terragna C, et al. Up-Front Thalidomide-Dexamethasone (THAL) and Double Autologous Transplantation (Double TX) for Multiple Myeloma: Comparison with double TX without added thalidomide and prognostic implications of chromosome 13 deletion and translocation t(4;14). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 3081.
42. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, Doyen C, et al; for the Inter-Groupe Francophone du Myelome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma 10.1182/blood-2006-05-022962. *Blood* 2006; 108: 3289-94.
43. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1312-22.
44. Bensinger W, Buckner C, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88: 2787-93.
45. Björkstrand B, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88: 4711-8.
46. Antin JH. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. *N Engl J Med* 2002; 347: 36-42.
47. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al; Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105: 4532-9.
48. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al; Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood* 2007; 109: 3588-94.
49. Hegenbart U, Schonland SO, Moehler T, et al. Polychemotherapy in combination with thalidomide followed by auto-

- logous or allogeneic transplantation for rescue after autograft or induction therapy failure in patients with multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2006; 108: 3018.
50. Garban F, Attal M, Michallet M, et al; Intergroupe Francophone du Myelome and the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474-80.
51. Moreau P, Garban F, Facon T, et al. Long-term and updated results of the IFM9903 and IFM9904 protocols comparing autologous followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation and double transplant in high-risk de novo multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: S24.
52. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 1110-20.
53. Buchner T, Berdel WE, Schoch C, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2480-9.
54. Kroger N, Schilling G, Einsele H, et al. Deletion of chromosome band 13q14 as detected by fluorescence in situ hybridization is a prognostic factor in patients with multiple myeloma who are receiving allogeneic dose-reduced stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 4056-61.
55. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al; InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495-502.
56. Barlogie B, Tricot GJ, Van Rhee F, et al. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 135: 158-64.
57. Kerr C. Allograft versus autograft for myeloma. *Lancet Oncol* 2007; 8: 375.