

**MIELOMA MÚLTIPLE**  
**Revisión 2005**



## ÍNDICE

### REVISIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE (2005)

1. Criterios diagnósticos del las gammapatías monoclonales . . . . .	5
2. Criterios para la evaluación de la respuesta y de la progresión del mieloma. Valoración de enfermedad residual. . . . .	7
3. Factores pronósticos . . . . .	11
4. Tratamiento con quimioterapia convencional . . . . .	4
5. Tratamiento con intensificación de dosis de quimioterapia con rescate con células progenitoras de sangre periférica (CPSP). . . . .	16
5.1. Tratamiento inicial . . . . .	16
5.2. Eficacia del tratamiento de intensificación con altas dosis de quimioterapia y rescate con CPSP . . . . .	17
5.3. Utilidad de la doble intensificación . . . . .	20
5.4. Esquema de intensificación a utilizar . . . . .	23
5.5. Influencia de la edad . . . . .	24
5.6. Influencia de la insuficiencia renal . . . . .	26
6. Trasplante alogénico . . . . .	27
7. Tratamiento de mantenimiento . . . . .	30
8. Tratamiento del mieloma resistente. Nuevos tratamientos. . . . .	31
9. Tratamiento de soporte . . . . .	38
10. Complicaciones del mieloma múltiple . . . . .	39
11. Comentarios y conclusiones. . . . .	40

### PROTOCOLO DE MIELOMA MÚLTIPLE

1. Exploraciones complementarias a realizar ante la sospecha de Mieloma Múltiple . . . . .	42
2. Criterios diagnósticos . . . . .	42
3. Valoración pronóstica del Mieloma Múltiple . . . . .	43
4. Pautas de tratamiento a utilizar . . . . .	44
4.1. Pacientes sin tratamiento previo . . . . .	44
4.2. Pacientes refractarios al tratamiento inicial . . . . .	45
4.3. Pacientes recidivados . . . . .	45
5. Valoraciones a realizar en el seguimiento de un paciente con mieloma. . . . .	46
6. Tratamiento de soporte . . . . .	49
7. Tratamiento de las complicaciones . . . . .	50
8. Esquemas quimioterápicos . . . . .	50
Bibliografía . . . . .	53



# REVISIÓN DEL MIELOMA MÚLTIPLE (2005)

## 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Las siguientes tablas recogen criterios diagnósticos elaborados por el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma Múltiple y que fueron publicados en el año 2003 (1).

**Tabla 1.**

<b>Mieloma múltiple<sup>1</sup></b>
<p>Se requieren los 3 criterios :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plasmocitosis monoclonal en médula ósea &gt; 10% y/o presencia de plasmocitoma biopsiado.</li> <li>2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina<sup>2</sup></li> <li>3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios)<sup>3</sup></li> </ol> <p><b>C}</b> Elevación del calcio por encima de 10,5 o por encima de lo normal  <b>R}</b> Insuficiencia renal (Creatinina mayor de 2 mg/dl.  <b>A}</b> Anemia (Hemoglobina menor de 10 gr/dl) o 2 gr/dl por debajo de la normalidad.  <b>B}</b> Lesiones líticas u osteoporosis<sup>4</sup>.</p>

- 1) Estos criterios identifican los estadios I-B y los estadios II y III A/B de Durie y Salmon. El estadio I-A queda como Mieloma Indolente.
- 2) Si no existe una paraproteína monoclonal, entonces se considera un 30% de células plasmáticas y/o biopsia de plasmocitoma.
- 3) Ocasionalmente pueden ocurrir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para el diagnóstico, siempre y cuando estén en relación con el mieloma.
- 4) Si se trata de una lesión única biopsiada o de osteoporosis sin fracturas, se requiere un 30% de infiltración por células plasmáticas en la médula ósea.

**Tabla 2**

<b>Criterios Diagnósticos de la Gammapatía Monoclonal de Origen Indeterminado (GMOI).</b>
<p>Se requieren los 3 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paraproteína monoclonal en el suero o en la orina de nivel bajo*.</li> <li>2. Plasmocitosis en médula ósea inferior a un 10%.</li> <li>3. Calcio, hemoglobina y creatinina normales. Ausencia de lesiones óseas demostrables por cualquier técnica. Ausencia de datos clínicos de amiloidosis.</li> </ol>

(\*) IgG < 3 g/dl ; IgA < 2 g/dl; Cadenas ligeras Kappa o Lambda en orina menor a 1 g/ 24h.

**Tabla 3**

<b>Mieloma Indolente*</b>
<p>Se requieren los tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paraproteína monoclonal en el suero y/o en la orina.</li> <li>2. Infiltración plasmática de la médula ósea y/o biopsia de plasmocitoma.</li> <li>3. No cumplir los criterios de GMI, mieloma, plasmocitoma solitario de hueso o tejidos blandos.</li> </ol>

(\*) Corresponde al estadio I-A de Durie y Salmon

**Tabla 4**

<b>Criterios diagnósticos de Plasmocitoma Óseo Solitario</b>
<p>Se requieren los 3 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biopsia de plasmocitoma óseo solitario: radiología convencional y resonancia magnética y/o PDG PET (si se realiza) negativas en otros lugares. Bajo componente monoclonal*.</li> <li>2. Menos de un 10% de células plasmáticas en médula ósea.</li> <li>3. Ausencia de disfunción orgánica alguna en relación con el mieloma.</li> </ol>

(\*) IgG < 3,5 gr/dl ; IgA < 2gr/dl; Cadenas ligeras Kappa o Lambda en orina menor a 1 g/4h.

El Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (2) también publicó en 2003 criterios diagnósticos de los procesos anteriores que son parecidos aunque en general menos precisos. Este grupo incluye también otros grupos diagnósticos que están recogidos en las siguientes tablas:

**Tabla 5**

<b>Plasmocitoma Extramedular</b>
<p>Ausencia de componente M en el suero y/o en la orina*.</p> <p>Tumor extramedular de células plasmáticas.</p> <p>Médula ósea normal.</p> <p>Radiología ósea normal.</p> <p>Ausencia de daño orgánico relacionado con un posible mieloma.</p>

(\*) Un pequeño componente M puede estar a veces presente

Tabla 6

Múltiples Plasmocitomas Solitarios
<p>Asuencia de componente M en el suero o en la orina*.</p> <p>Más de un área localizada de destrucción ósea o de tumores extramedulares de células plasmáticas.</p> <p>Médula ósea normal.</p> <p>Radiología normal incluyendo RSNM.</p> <p>Ausencia de lesiones orgánicas relacionadas.</p>

(\*) Un pequeño componente M puede estar a veces presente

## 2. CRITERIOS PARA VALORAR LA EVOLUCIÓN DEL MIELOMA.

### VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL.

En 1998 un grupo de expertos del EBMT y del IBMTR se reunieron para verificar los criterios de respuesta y de recaída o progresión del mieloma (3). A continuación se recogen dichos criterios :

Remisión Completa (RC) <i>(Se requiere todos los criterios siguientes) :</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausencia de la paraproteína monoclonal original en suero y orina por Inmunofijación, mantenida un mínimo de 6 semanas. La presencia de bandas oligoclonales, consecuencia de la reconstitución inmune oligoclonal, no excluye la RC.</li> <li>2. Menos de un 5% de células plasmáticas en el mielograma y en biopsia ósea (en caso de hacerse B.O.). Si la proteína monoclonal se mantiene sin detectarse 6 semanas, no es necesario repetir la médula ósea, excepto en pacientes con mieloma no secretor, en los que debería repetirse el mielograma con un intervalo de al menos 6 semanas para confirmar la RC.</li> <li>3. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la RC).</li> <li>4. Desaparición de los plasmocitomas de tejidos blandos.</li> </ol>

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RC se clasifican como remisión parcial (RP), siempre que se cumpla el resto de criterios de RP. Esto incluye a pacientes en los que la electroforesis es negativa, pero a los que no se ha realizado inmunofijación.

<b>Remisión Parcial (RP)</b> <i>(Se requieren todos los criterios siguientes) :</i>
1. Reducción de >50% de la paraproteína monoclonal en suero, mantenido un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción de >90% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (o menos de 200 mg/24 h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de >50% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea (si se realiza B.O.), mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de >50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RP, se clasifican como respuesta mínima (RM), siempre y cuando cumplan los requisitos de respuesta mínima.

<b>Respuesta mínima (RM)</b> <i>(Se requieren todos los criterios siguientes) :</i>
1. Reducción del 25-49% en la tasa de paraproteína monoclonal sérica, durante un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción del 50-89% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (que siempre será mayor de 200 mg/24h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de 25-49% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea ( si se realiza B.O.), mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de 25-49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).

<b>No Cambios</b>
No cumple los criterios de respuesta mínima ni de enfermedad progresiva

<b>Plateau</b>
Valores estables (cambios menores del 25% sobre el valor documentado en el momento de valoración de la respuesta), mantenido un mínimo de 3 meses.

**Recaída tras RC, (Se requieren al menos uno de los criterios siguientes) :**

1. Reaparición de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
2. Plasmocitosis medular  $\geq 5\%$  en aspirado de MO o en biopsia ósea.
3. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento del tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión)
4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido  $>11,5$  mg/dl o  $2,8$  mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

**Progresión (no RC previa) (Se requieren todos los criterios siguientes) :**

1. Aumento del nivel de paraproteína monoclonal sérica  $>25\%$ , o un incremento en valor absoluto de al menos  $500$  mg/dl confirmado al menos una vez en nueva determinación analítica.
2. Aumento del  $25\%$  en el nivel de excreción de cadenas ligeras por la orina de  $24$  horas, o un incremento en valor absoluto de al menos  $200$  mg/24h, confirmado en nueva determinación analítica.
3. Incremento superior al  $25\%$  en la cifra de células plasmáticas previa en aspirado medular o biopsia ósea, siempre que el porcentaje total de células plasmáticas sea superior al  $10\%$ .
4. Claro aumento de las lesiones líticas plasmocitomas de tejidos blandos existentes.
5. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando. (las fracturas por aplastamiento o compresión, no excluyen la respuesta y pueden no indicar progresión).
6. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido  $>11,5$  mg/dl o  $2,8$  mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

**Valoración de respuesta tras TPH**

1. La respuesta al TPH deberá hacerse comparando con los resultado inmediatamente anteriores al acondicionamiento.
2. Si el trasplante es parte de un programa de tratamiento, la respuesta a todo el programa de tratamiento deberá hacerse comparando con los resultados al inicio del programa.

Recientemente se está prestando atención a la valoración de la **Enfermedad Mínima Residual** tras los tratamientos intensivos. En 2001 Davies (4), realiza electroforesis (EF), inmunofijación (IF) y PCR para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en un grupo de 96 pacientes que habían sido tratados con C-VAMP y auto-trasplante con Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>. La existencia de una IF negativa fue el dato que mejor se asoció a un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia (S); la PCR no añadió información adicional.

Rawstron (5) del mismo grupo anterior, valoró la Enfermedad Mínima Residual por citometría de flujo. Para ello, mediante medición de la expresión de CD19 y CD56, identificaron células plasmáticas mielomatosas en la médula ósea con una sensibilidad del 0,01%. Realizaron dicha técnica en el seguimiento de 45 pacientes que habían sido tratados con C-VAMP y autotrasplante (ATPH) con Melfalán 200mg/m<sup>2</sup>. A los 3 meses del ATPH se detectaron células mielomatosas en el 42% de los pacientes. La mediana de SLP de este grupo de pacientes fue de 20 meses en comparación con 35 meses en el grupo en el que no se detectaron células mielomatosas (p=0,003).

Se detectaron células mielomatosas en el 27% de los pacientes con IF negativa. La mediana de SLP en este grupo fue también significativamente menor que la de los pacientes que teniendo también una IF negativa, tuvieron una citometría negativa.

Los pacientes con una citometría negativa a los 3 y 6 meses del ATPH tuvieron muy pocas posibilidades de progresión. El resto de los pacientes, con una o dos de estas determinaciones positivas, son posiblemente candidatos a recibir más tratamiento.

### 3. FACTORES PRONÓSTICOS

El estadiaje de Durie y Salmon sigue siendo válido:

**Tabla 6**

<b>Estadio I: baja masa tumoral</b> <i>(Todos los siguientes criterios):</i> Hemoglobina > 10 gr/dl Calcio sérico normal o < 10,5 mg/dl Radiología ósea normal ( grado 0) ,o plamocitoma solitario único Bajo nivel de producción de paraproteína monoclonal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &lt;5.000 mg/dl</li> <li>- IgA &lt;3.000 mg/dl</li> <li>- Cadenas ligeras en orina &lt;4 gr/24 horas</li> </ul>
<b>Estadio II: masa tumoral intermedia</b> No cumple criterios de estadio I ni III
<b>Estadio III: alta masa tumoral</b> <i>(Uno o más de los siguientes criterios):</i> Hemoglobina < 8,5 gr/dl Calcio sérico >12mg/dl Lesiones óseas avanzadas ( grado 3) Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &gt; 7.000 mg/dl</li> <li>- IgA &gt; 5.000 mg/dl</li> <li>- Cadenas ligeras en orina &gt; 12 gr/24 horas</li> </ul>

#### Subclasificación

A. Función renal relativamente normal (Creatinina sérica <2 mg/dl)

B. Creatinina sérica  $\geq$ 2mg/dl

#### Grados de afectación ósea

Grado (0): Radiología ósea normal

Grado (1): Osteoporosis generalizada

Grado (2): < 4 regiones con lesiones óseas

Grado (3):  $\geq$  4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

### Regiones óseas

Cráneo, columna vertebral, EESS, EEII, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas)

Las nuevas técnicas de imagen como la RNM y la PET, pueden integrarse también en esta clasificación dando lugar al sistema de estadiaje de Durie y Salmon PLUS:

**Tabla 7**

Clasificación	RNM y/o FDG-PET
GMOI	Todo negativo
Estadio IA (indolente o <i>smoldering</i> )	Puede haber un plasmocitoma solitario y/o enfermedad limitada en la imagen
Mieloma Múltiple (Estadíos IB, IIA-B, IIIA-B)	
-Estadio IB	< 5 lesiones focales; enfermedad difusa leve
-Estadio II A-B	5-20 lesiones focales; enfermedad difusa moderada
-Estadio III A-B	> 20 lesiones focales; enfermedad difusa severa.
A: Creatinina sérica < 2 mg/dl. No enfermedad extramedular	
B: Creatinina sérica > 2mg/dl. Enfermedad extramedular	

La identificación de la Beta-2 microglobulina y de la albúmina como variables pronósticas importantes en el mieloma, ha dado lugar al sistema de estadiaje del SWOG:

**Tabla 8**

<b>Estadio I</b> B2microglobulina < 2,5 mg/dl
<b>Estadio II</b> B2microglobulina > 2,5 < 5,5 mg/dl
<b>Estadio III</b> B2microglobulina > 5,5 mg/dl; Albúmina sérica >3 g/dl
<b>Estadio IV</b> B2microglobulina > 5,5 mg/dl; Albúmina sérica < 3 gr/dl

La *Fundación Internacional del Mieloma*(1), tras recoger datos de 11.179 pacientes de 17 instituciones, ha creado el Índice Pronóstico Internacional, muy parecido al del SWOG:

**Tabla 9**

<b>Estadio I</b> B2microglobulina < 3,5 mg/dl; albúmina sérica >3,5
<b>Estadio II</b> B2microglobulina < 3,5 mg/dl; albúmina sérica <3,5 o B2microglobulina : 3,5 - 5,5 mg/dl
<b>Estadio III</b> B2microglobulina > 5,5 mg/dl

El mismo grupo anterior ha identificado pacientes con particularmente mal pronóstico (mediana de supervivencia de 12-24 meses), que son los que tendrían una creatinina elevada, contaje bajo de plaquetas, índice bajo de estado general, edad mayor de 65 años y LDH elevada. En el extremo opuesto estarían los pacientes con supervivencias mayores de 5 años que serían los que además de carecer de todas las características anteriores, no tuvieran alteraciones citogenéticas complejas ni delección del 13q. La siguiente tabla recoge los principales factores pronósticos:

Tabla 10

<b>Factor</b>	<b>Significado</b>
<i><b>Clínico</b></i>	
-Edad	Jóvenes - mejor
-Estado general	Bajo grado - peor
<i><b>Test de laboratorio de rutina</b></i>	
-B2 microglobulina	Alta- peor
-Albúmina sérica	Baja-peor
-Creatinina sérica	Elevada-peor
-LDH	Elevada-peor
-Proteína C Reactiva	Elevada-peor
-Hemoglobina	Baja-peor
-Cifra de Plaquetas	Baja-peor
<i><b>Test especializados</b></i>	
-Índice de marcaje celular	Alto-peor
-Morfología c.plasmática	Plasmablástico-peor
-Citogenética medular	
citogenética estándar	Hipodiploidía/delección 13-peor
FISH	Delección 13-peor
Microarrays	Patrones diferenciales
PET corporal total	Enfermedad extramedular-peor

Para otros centros del grupo IFM, la combinación de la alteración del cromosoma 13, el aumento de la beta-2 microglobulina y el tipo IgA constituyen un grupo de especial mal pronóstico (6).

Para el grupo de Arkansas, la realización de un ATPH en el primer año del diagnóstico del meloma, tiene una influencia pronóstica positiva (7).

Dicho grupo analizó factores pronósticos en un grupo de 515 pacientes consecutivos tratados con un doble ATPH con Melfalán y con un seguimiento mayor de 5 años (8). En el análisis multivariable, los factores asociados a una SLE > 5 años fueron: ausencia de anormalidades de los cromosomas 11 o 13, duración del tratamiento estándar previo menor de 12 meses y beta-2 microglobulina menor de 2,5 antes del primer ATPH. En la tabla 11 se recoge la influencia de dichas variables en la SLE (8).

**Tabla 11**

Pacientes	% de los pacientes	SLE a los 7 años
Sin factores negativos	25%	Mayor del 35%
Con 1 factor negativo	43%	15%
Con 2 factores negativos	27%	10%
Con 3 factores negativos	5%	5%

En estos últimos años se ha producido un gran avance en los estudios citogenéticos realizados en el mieloma; además de su importancia en cuanto al acercamiento a la patología molecular de esta enfermedad, tiene consecuencias prácticas derivadas de su influencia pronóstica. Mientras que la citogenética convencional detecta alteraciones en el 30-50% de los pacientes, la técnica FISH amplía este porcentaje a la mayoría de los pacientes. La hipodiploidía, las anomalías del cromosoma 13 y las translocaciones t(4;14) y t(14;16) tienen un significado pronóstico negativo (9).

Un estudio reciente analizó la influencia de la delección 13q en cuatro estudios internacionales de trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (10). Comprobaron que la SLE a los 2 años fue del 18% en los que tenían la delección 13q frente al 42% en los que no la presentaban ( $p=0,05$ ). Las diferencias en cuanto a la Supervivencia fueron del 18% frente al 67% ( $p=0,03$ ). Estas diferencias se debieron a una mayor incidencia de recaídas en los pacientes con delección 13q (77% frente a 44%,  $p<0,001$ ). Dadas las características de este estudio, no se puede deducir si la delección 13q también tiene la misma influencia negativa en los pacientes quimiosensibles.

El grupo de Arkansas analizó las implicaciones pronósticas de las alteraciones del par 13 en los primeros 231 casos tratados con su tratamiento denominado "Tratamiento Total del Mieloma" que incluye un doble ATPH con Melfalán. Detectaron anomalías del cromosoma 13 por citogenética en el 14% de los pacientes y por FISH en el 51%. Tanto las alteraciones del par 13 como la masa tumoral, la LDH, la beta-2 microglobulina superior a 4 y la Proteína C reactiva superior a 4, afectaron significativamente a la Supervivencia y a la SLE (11). En otro trabajo del mismo grupo comprobaron que la hipodiploidía tiene también un pronóstico negativo (12).

En 2003, R. Fonseca (13) analizó por FISH las alteraciones genéticas en 351 pacientes tratados con quimioterapia convencional y pertenecientes a un estudio del grupo ECOG. Las alteraciones más frecuentes están recogidas en la siguiente tabla:

Tabla 12

Delección 13 . . . . .	54,2%
t(11;14) . . . . .	5,8%
Delección 17p13 . . . . .	10,7%
t(4;14)(p16;q32) . . . . .	12,7%
t(14;16)(q32;q23) . . . . .	4,6%

Mediante las alteraciones citogenéticas detectadas delimitaron 3 grupos con diferente pronóstico:

- Grupo de mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 24,7 meses, constituido por los pacientes que presentaban una o más de las siguientes anomalías: t(4;14)(p16;q32) y/o t(14;16)(q32;q23) y/o del 17p13.
- Grupo de pronóstico intermedio, con una mediana de supervivencia de 42 meses: pacientes con del 13q14.
- Grupo de buen pronóstico, con una mediana de supervivencia de 50 meses, constituido por todos los pacientes que no tenían las anormalidades anteriores o bien presentaban t(11;14)(q13;q32).

#### 4. TRATAMIENTO DEL MIELOMA CON QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

El tratamiento clásico y más antiguo del mieloma es la combinación de Melfalán con Prednisona. Posteriormente se ensayaron múltiples combinaciones quimioterápicas como el esquema M-2 o las combinaciones VMCP y VBAD. En 1998 se realizó un meta-análisis que incluía 6.630 pacientes de 27 estudios randomizados en los que se comparaba la quimioterapia combinada con el Melfalán y Prednisona. Analizando en conjunto todos los ensayos, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas con quimioterapia combinada que con Melfalán-Prednisona (60% frente a 53,2%  $p < 0,00001$ ); no obstante no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. Pese a que el diseño de los diferentes ensayos era heterogéneo, los análisis de subgrupos por intensidad de quimioterapia o tipo de quimioterapia no identificaron un tipo de tratamiento que fuera más beneficioso o adverso. Tampoco se demostró que los pacientes de peor riesgo se beneficiaran de quimioterapias más intensivas. En definitiva, no se encontraron diferencias ni globalmente ni por subgrupos en cuanto a la mortalidad entre los diferentes tipos de quimioterapia y el Melfalán-Prednisona. En términos de Supervivencia las opciones terapéuticas probadas en los diferentes ensayos son aproximadamente equivalentes (14).

Dado que el Melfalán afecta a la reserva medular e impide la recolección posterior de células progenitoras de sangre periférica (CPSP), se debe reservar para aquellos pacientes en los que no se va a proceder a la recogida de las mismas (1).

Algunos autores recomiendan, cuando se utiliza el Melfalán-Prednisona, disminuir la dosis de Melfalán un 25% cuando la creatinina es superior a 2 mg/dl (15).

## 5. TRATAMIENTO CON INTENSIFICACIÓN DE DOSIS Y RESCATE CON CPSP

### 5.1. TRATAMIENTO INICIAL

El VAD, VAMP y C-VAMP son los esquemas más utilizados. La Dexametasona sola también es muy útil con una tasa de respuestas del 43% y una supervivencia similar al VAD (9).

Las tablas 13 y 14 tomadas del comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma (1) recogen las dosis y esquemas con esteroides y los esquemas tipo VAD.

**Tabla 13**

Dosis y esquemas de esteroides		
Esteroides	Dosificación	Esquemas
Dexametasona (Fortecortín)	40 mg o 20 mg/m <sup>2</sup>	Pulso de 4 días repetido c/4-10 días (PO-EV)
	A menudo se reduce a 10-20 mg por toxicidad	Se ha usado día/semana PO como mantenimiento
Metilprednisolona (Urbasón)	213 mg equivalen a 40 mg de dexametasona	Pulso EV de 5 días (como parte del esquema VAMP)
	Dosis habitual 1 g EV	
	Otras dosis usadas: 64 mg a días alternos o 96 mg oral/semana	Mantenimiento oral a días alternos o semanal
Prednisona (Dacortín)	270 mg equivalen a 40 mg de Dexametasona	Pulsos de 4-5 días P.O. (en esquemas como MF-P, VMCP/VBAP)
	Dosis habitual de 60 mg/m <sup>2</sup> o 100 mg	Mantenimiento de 50 mg 3 veces/semana A menudo se precisa reducción de dosis.

Tabla 14

VAD y Regímenes alternantes similares	
Esquema	Drogas
VAD (ciclos c/28 días)	VINCISTINA: 0,4 mg/día en infusión continua de 24 horas, días 1 a 4. DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m <sup>2</sup> /día en infusión continua de 24 h.días 1 a 4. DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4, 9-1 y 17-20.
VAMP	VINCISTINA: 0,4 mg/día en infusión continua de 24 horas, días 1 a 4. DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m <sup>2</sup> /día en infusión continua de 24 h.días 1 a 4. METILPREDNISOLONA: 1 gr EV/PO días 1 a 5.
C-VAMP	CICLOFOSFAMIDA: 500 mg EV días 1, 8 y 15 VINCISTINA: 0,4 mg/día en infusión continua de 24 horas, días 1 a 4. DOXORRUBICINA (Adriamicina): 9 mg/m <sup>2</sup> /día en infusión continua de 24 h.días 1 a 4. METILPREDNISOLONA: 1 gr EV/PO días 1 a 5.
DVD	DOXORUBICINA LIPOSOMAL (Doxil R ): 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1. VINCISTINA: 2 mg EV día 1. DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4.
Z-DEX	IDARRUBICINA (Zadevos R ): 10 mg/m <sup>2</sup> PO días 1 a 4. DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4.
MOD (ciclos c/35 días)	MITOXANTHONE: 9 mg/m <sup>2</sup> /día en infusión continua de 24 h. días 1 a 4. VINCISTINA (Oncovin R ): 0,4 mg/día en infusión continua de 24 h. días 1 a 4. DEXAMETASONA: 40 mg/día EV/PO días 1-4, 9-1 y 17-20.

Resulta interesante la experiencia de CM Segeren que para evitar la colocación de un catéter venoso central y el ingreso del paciente, utilizó el esquema VAD administrando la Vincristina y la Adriamicina en infusión endovenosa rápida, siendo por lo demás el esquema totalmente superponible al VAD. Tras utilizarlo en 134 pacientes, la tasa de respuestas fue del 67% con un 5% de RC y un 62% de RO. Esta tasa de respuestas fue similar a la del VAD en infusión continua (16).

## 5.2. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE INTENSIFICACIÓN CON ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA Y RESCATE CON CPSP.

En 2004 Palumbo ha publicado los resultados de un estudio en el que 194 pacientes con edades comprendidas entre 51 y 70 años fueron distribuidos al azar entre Melfalán-Prednisona (MF-P) o dos ciclos de Melfalán a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> (MF-100) con soporte de CPSP. Consiguieron muy buena remisión parcial (MBRP) (desaparición de la paraproteína por electroforesis y disminución de la plasmocitosis medular por debajo del 5%) en el 6% de los pacientes tratados con MF-P y en el 25% del grupo de

MF-100. La SLE y la Supervivencia a los 3 años en el grupo de MF-P fueron del 16% y 62% y en el grupo del MF-100 fueron del 37% y 77% respectivamente ( $p<0,001$ ) (17).

Como tratamiento de inducción en el grupo de la intensificación utilizaron DAV (Dexametasona 40mg x 4; Adriamicina 50mg x1; Vincristina 1mg x1).

En el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 65 y 70 años los resultados con MF-P y MF-100 fueron : MBRP de 8% frente a 25%, SLE de 18% frente a 31% ( $p=0,01$ ) y Supervivencia de 58% frente a 73% ( $p=0,01$ ).

La mediana de intervalo entre los dos trasplantes fue de 3,1 meses. En el grupo de MF-100 el 22% de los pacientes no completó ambos ciclos de MF-100, 16% en el grupo de menores de 65 años y 29% en el grupo de mayores de 65 años.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 39 meses en el grupo de MF-P y de 41 meses en el grupo de MF-100.

El grupo inglés del MRC en el ensayo "Myeloma VII" randomizó 407 pacientes menores de 65 años (mediana de edad de 55 años) entre un tratamiento convencional con Adriamicina, BCNU, Ciclofosfamida y Melfalán y un tratamiento intensificado con VAD y MF-200 o MF+irradiación corporal total (ICT)(18).

La tasa de RC (criterios del EBMT) fue del 44% con tratamiento intensivo frente a un 8% con tratamiento convencional ( $p<0,001$ ). La supervivencia y SLP por intención de tratamiento fueron superiores en el grupo de tratamiento intensivo ( $p=0,04$  y  $p<0,001$  respectivamente). En el grupo de tratamiento intensivo, la mediana de supervivencia aumentó casi un año (54,1 meses frente a 44,9 meses).

El tratamiento de intensificación con dosis altas de quimioterapia ha sido también eficaz en los pacientes con mieloma resistente al VAD o a los agentes alquilantes. En este sentido, el grupo SWOG publicó los resultados del tratamiento de 66 pacientes que no habían respondido al VAD o a agentes alquilantes (19). La tasa de respuestas globalmente analizada por intención de tratamiento fue del 58% con un 27% de RC. La SLP y la supervivencia a los 3 años fueron del 25% y del 31% respectivamente. La mediana de edad de los pacientes era de 55 años.

En una comparación histórica, el grupo de Lenhoff (20), demostró un aumento de supervivencia en los pacientes menores de 60 años tratados con terapia intensiva.

Bladé analizó la eficacia de la intensificación en los pacientes menores de 65 años que habían respondido al tratamiento inicial (21). Para ello comparó el pronóstico de 31 pacientes que tras el tratamiento inicial recibieron intensificación con diferentes esquemas que incluían Melfalán a dosis altas con un grupo de 33 pacientes que recibieron tratamiento convencional. El análisis fue retrospectivo, se incluían pacientes menores de 60 años y las medianas de edad fueron de 58 años en el grupo de tratamiento convencional y de 53 años en el grupo de tratamiento intensivo.

La tasa de RC fue del 33% en el grupo de tratamiento intensificado frente al 6% en el grupo de tratamiento convencional. Las medianas de SLE y de supervivencia en ambos grupos fueron de 43 meses frente a 21 meses ( $p=0,007$ ) y de 62 meses frente a 38 meses ( $p=0,21$ ). Los pacientes que entraron en RC con el tratamiento de intensificación tuvieron un aumento significativo tanto de la SLE como de la supervivencia.

Harousseau en una revisión de 2002, considera el tratamiento de intensificación de elección en los pacientes menores de 65 años (6).

En la revisión de "Up-To-Date" de 2004 (22) recomiendan el tratamiento de intensificación en los pacientes menores de 70 años.

Un amplio grupo italiano recomienda también con el máximo grado de evidencia la realización de un tratamiento de intensificación en los pacientes menores de 65 años (23).

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma, propone la realización de un tratamiento de intensificación en los pacientes menores de 70 años, no estando clara la eficacia del mismo en los pacientes mayores de 70 años (1).

En opinión de Gertz (24) en los pacientes menores de 65 años con función renal aceptable, el tratamiento de intensificación produce una disminución de la calidad de vida durante los primeros años, pero a cambio el beneficio en cuanto a la supervivencia es de unos 12-15 meses. Dado que es impensable con los tratamientos actuales obtener curación en el mieloma, no parece adecuado intensificar la quimioterapia como en una leucemia aguda; el objetivo más adecuado en opinión de este autor, es convertir el mieloma en una enfermedad crónica.

En opinión de Tricot y basándose en la experiencia del grupo de Arkansas, el tratamiento de intensificación ha mejorado claramente el pronóstico de 2/3 de los pacientes que tienen metafases normales. El 40% de los mismos llegan a tener una supervivencia mayor de 10 años (25).

Por último, una amplia revisión de MBE (Medicina Basada en la Evidencia) sobre el papel de los tratamientos de intensificación en el tratamiento del mieloma, recomienda la utilización del mismo frente al tratamiento estándar como tratamiento de primera línea (26).

La siguiente tabla recoge los trabajos más significativos comparando tratamiento convencional con intensificación:

Tabla 15

Autor	Random	Tratamiento	Nº	Edad <sup>1</sup>	Seguim. <sup>1</sup>	RC%	SLE <sup>2</sup>	SG <sup>2</sup>
Attal (27)	Al Dx	VMCP/VBAP	100	58	108 meses	14 <i>p&lt;0,01</i>	18 <i>p&lt;0,01</i>	44 (20%) <i>p&lt;0,03</i>
		VMCP/VBAP (+) CFS+MF 140+ICT 8Gy	100	57		38	28	57 (35%)
Child (18)	Al Dx	ABCM	200	56	42 meses	8% <i>p&lt;0,01</i>	20 <i>p&lt;0,01</i>	42 (4%) <i>p&lt;0,04</i>
		CVAMP+MF	201	55		44%	32	54 (55%)
Bladé (28)	Ptes en respuesta	ABCM/VBAD	83	56	68 meses	11 <i>p&lt;0,02</i>	34	67
		ABCM/VBAD+	81	56		30%	43	65
Palumbo (17)	Al Dx	MF-P	95	65	34	6	16	62% <i>p&lt;0,01</i>
		DAV+MF100 (x2)	99	63	41	24	37	77%

1) mediana 2) meses

Los trabajos de Child y Palumbo han sido comentados anteriormente. El trabajo de Attal (27) corresponde al estudio IFM-90 y es la primera evidencia de la utilidad de la intensificación de dosis en el mieloma. El trabajo de Bladé (28) corresponde al grupo PETHEMA y es una ampliación del trabajo del mismo autor que he comentado previamente(21).

### 5.3. UTILIDAD DE LA DOBLE INTENSIFICACIÓN

El pasado año 2003 el Grupo IFM publicó los resultados de la randomización de 399 pacientes que recibieron uno o dos tratamientos de intensificación (29). Todos eran menores de 60 años. El grupo de un tratamiento recibió MF-140 + ICT (8Gy) y el grupo de dos tratamientos recibió MF-140 y MF-140 + ICT (8 Gy). Previamente todos recibieron tratamiento de inducción con VAD. La SLE a los 7 años fue del 10% en el grupo de un tratamiento y del 20% en el de dos (*p=0,03*). La supervivencia a los 7 años fue del 21% y del 42% respectivamente (*p=0,01*). La tasa de RC (por inmunoelectroforesis) y la de MBRP fue del 42% y del 50% (*p=0,1*). La diferencia mayor se dio en el grupo de pacientes que a los tres meses del primer tratamiento no habían obte-

nido al menos una MBRP. En este grupo la supervivencia a los 7 años fue del 11% frente al 43% en el grupo de dos tratamientos ( $p < 0,001$ ). Las medianas de seguimiento de los dos grupos fueron de 75 meses.

La mortalidad tóxica fue de un 4% y 6% respectivamente. La doble intensificación mejoró significativamente la SLE (progresión y recidiva), la SLR y la supervivencia.

Los pacientes que tras el primer tratamiento consiguieron una RC o una MBRP tuvieron una supervivencia similar en ambos grupos, mientras que los pacientes que tuvieron una respuesta menor mejoraron su supervivencia en el grupo de dos tratamientos. Un hecho interesante de este trabajo es el de que para encontrar diferencias en cuanto a la supervivencia fue necesario un tiempo mínimo de seguimiento de 5 años.

Otro dato interesante es que dado que no hubo diferencias significativas en la tasa de respuestas, la mejora de la supervivencia no puede deberse a la calidad de la respuesta. Posiblemente el segundo tratamiento aumenta la duración de la respuesta en algunos pacientes. El análisis multivariable identificó como factores pronósticos en cuanto a la supervivencia los niveles basales de beta-2 microglobulina y LDH, la edad y el grupo terapéutico.

Un reciente trabajo de EBMT realizó un análisis de 7.452 pacientes con mieloma incluidos en programas de tratamiento con más de una intensificación. Comparó la supervivencia en los pacientes que recibieron un doble ATPH de forma programada con los que recibieron el segundo tratamiento tardíamente o en la recaída. Los resultados sugieren que es mejor realizar el segundo tratamiento como tarde a los 6-12 meses del primero (30).

El grupo de Hovon randomizó 261 pacientes menores de 66 años (mediana de 55 años), entre MF-140 (dos ciclos de 70 mg con rescate de CPSP) y el mismo tratamiento anterior y ATPH con Ciclofosfamida 120 mg/m<sup>2</sup> e ICT (9Gy). Excluyeron de la randomización los pacientes menores de 56 años con un hermano HLA compatible.

La tasa global de respuestas fue del 88% en el primer grupo frente a 95% en el segundo. Tras una mediana de seguimiento de 33 meses, la SLE (21 meses frente a 22 meses) y la supervivencia (47 meses frente a 50 meses) fueron similares en ambos grupos (31).

El grupo de Arkansas en su "Terapéutica Global del Mieloma" utiliza VAD, movilización con Ciclofosfamida 6 gr/m<sup>2</sup>, EDAP, MF-100 x 2 y según la respuesta tras el MF utilizan MF-200 o MF-140 + ICT o TPH alogénico (32). La mediana de edad era de 51 años. La tasa de RC fue de 5% tras VAD, 15% tras la Ciclofosfamida, 26% tras el primer ATPH y 41% tras el segundo. La SLE y supervivencia a los 5 años fueron del 42% y 58%. Dichas cifras fueron del 25% y 40% en una serie de 1.000 pacientes consecutivos publicada posteriormente (33).

En esta serie, la SLE y supervivencia fueron significativamente más largas en ausencia de afectación del par 13, con tasas bajas de beta-2 microglobulina y proteína C reactiva, tratamiento previo menor de 12 meses y, al contrario que en cuanto a la consecución de RC, ausencia del tipo IgA. Salvo en los casos en que hay una alteración del par 13, en los demás pacientes proponen realizar dos ATPH con MF a 200 mg/m<sup>2</sup>.

En vista de los malos resultados obtenidos con dos tratamientos con MF-200 en los casos con factores pronósticos negativos, el mismo grupo anterior intentó mejorar los resultados consolidando el tratamiento intensivo con más quimioterapia. Para ello 75 casos de mieloma que habían recibido dos ATPH con MF-200 y que tenían al menos un factor pronóstico negativo (alteración del par 13, beta-2 microglobulina mayor de 2,5 antes del primer ATPH y/o más de 12 meses de tratamiento previo), recibieron Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup>/24h en infusión continua de 96 horas, Cisplatino 15 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión continua de 96 h, Dexametasona 40 mg/d x 4 días y VP-16 30 mg/m<sup>2</sup>/d también en infusión continua de 96 horas (CDEP).

Repitieron el esquema 4 veces con un intervalo de 3 meses. Comparando la supervivencia y la SLE de este grupo con un grupo control de 75 pacientes que con las mismas características siguieron con Dexametasona e Interferón, no encontraron diferencias. Tras dos tratamientos con MF-200 el CDEP no resultó útil en los pacientes con mal pronóstico (34).

Otro estudio caso/control realizado en 2002 comparó la eficacia de dos ciclos de MF a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> con dos ciclos de MF a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, en dos grupos de 90 pacientes. La mortalidad tóxica fue del 4% y 7% respectivamente. Las medianas de SLE fueron de 31,4 y 42,1 meses respectivamente (p<0,005) y las de supervivencia de 67,9 y 75,3 meses (p<0,1) (35).

Para el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma, no está clara la utilidad de doble autotrasplante en el tratamiento del mieloma, aunque señala que se trata de una opción terapéutica (1).

En opinión de Kyle parece razonable considerar el doble ATPH al menos para los pacientes que tras el primer ATPH no se consigue al menos una MBRP(36).

La tabla 16 recoge los resultados de los estudios comparativos entre uno y dos tratamientos de intensificación:

**Tabla 16**

Autor	Nº ptes	Segs <sup>1</sup>	SLE			Supervivencia		
			1 ATPH	2 ATPH	p	1 ATPH	2 ATPH	p
Attal (29)	399	75	10% (7años)	20% (7 años)	0,03	21% (7 años)	42% (7 años)	0,01
Segeren (31)	261	33	21meses	22 meses	NS	47 meses	50 meses	NS
Cavo (37)	220	38	25meses	34 meses	0,05	56 meses	60 meses	NS
Ferland (38)	193	40	31 meses	33 meses	0,5	49 meses	73 meses	NS
Boccadoro (35)	180	---	31,4meses	42,1meses	0,005	67,9meses	75,3meses	NS

(1) meses

(Comparación entre uno o dos ATPH. Estudios randomizados salvo el estudio de Boccadoro que es caso/control).

A excepción del estudio de Cavo (37) y el de Fermand (38), los demás han sido comentados. Salvo en el estudio de Segeren (31), en los demás el doble ATPH aumentó la SLE sin aumentar la supervivencia. El único estudio en el que aumenta claramente la supervivencia es el de Attal (29), en el que además el seguimiento es mucho mayor, prácticamente el doble que en los demás.

#### 5.4. ESQUEMA DE INTENSIFICACIÓN A UTILIZAR

El grupo francés IFM comparó dos pautas de intensificación en un grupo de 282 casos de mieloma (39). Tras administrar a los patients 4 ciclos de VAD, 140 pacientes recibieron MF-140 e ICT (8Gy) y 142 pacientes MF-200.

El tratamiento con MF-200 fue menos tóxico con menor toxicidad hematológica y menos mucositis. La mediana de duración de la SLE fue similar en ambos grupos: 21 meses frente a 20,5 meses (p=0,6). La supervivencia a los 45 meses fue del 65,8% en MF-200 frente a 45,5% con MF-ICT (p=0,05). Esto se debió, al menos en parte, a que los pacientes que habían recibido MF tuvieron mejores respuestas con el tratamiento de 2ª línea; así el 50% de los pacientes que progresaron o recayeron en el grupo de MF pudieron recibir un segundo ATPH frente a un 25% en el grupo del MF+ICT.

El MF-200 es menos tóxico y al menos tan eficaz como el MF-ICT.

El estudio anterior es el único estudio randomizado para valorar el tratamiento de intensificación. Algunos autores publican buenos resultados con otros esquemas; así Toor refiere los resultados del tratamiento de 104 pacientes utilizando Busulfán 0,85 mg/Kg/6h x 16 días y Ciclofosfamida 60 mg/Kg/d x 2 días. La mediana de edad de los pacientes era de 54 años y tras un seguimiento de 26 meses, las medianas de supervivencia y SLP fueron de 57 y 26 meses respectivamente (40).

En cuanto a las técnicas de purga no se ha demostrado la utilidad de la selección de células CD34, posiblemente porque los esquemas de citoreducción tumoral no son lo suficientemente eficaces y las recaídas se producen por persistencia de la enfermedad (41).

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma recomienda utilizar Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> prescindiendo de la ICT (1). Como soporte recomienda las CPSP sin purga.

La Sociedad Italiana de Hematología y su grupo de trasplantes de progenitores hematopoyéticos también recomiendan el Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, las CPSP con una cifra mínima de  $2 \times 10^6$  /kg de CD34 y sin purga (23).

Harrousseau basándose en el ensayo de Moreau (39) y en los magníficos resultados obtenidos por el Royal Marsden con Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, recomiendan también dicho esquema (6).

## 5.5. INFLUENCIA DE LA EDAD

En 2000 Sirohi publicó un estudio caso/control en el que se compararon los resultados obtenidos en 17 pacientes mayores de 65 años (mediana 67 años) con otros 17 de una mediana de edad de 55 años. Los tratamientos previos fueron varios aunque similares en ambos grupos y como intensificación recibieron MF-200 en 16 casos y Busulfán en 1 caso, también en ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad tóxica y con un seguimiento desde el ATPH de 21,6 meses, la mediana de supervivencia fue de 3,5 años en el grupo de más edad y de 3 años en el grupo joven ( $p=0,92$ ) (42).

Un grupo de edad más avanzada fue tratado por Badros con el fin de valorar la posibilidad de realizar un ATPH en pacientes mayores de 70 años. En su estudio (43) incluye 34 pacientes de nuevo diagnóstico y 36 mielomas refractarios; la mediana de edad del grupo era de 72 años. Debido a una mortalidad excesiva (el 16% en los primeros 25 pacientes), disminuyeron la dosis de Melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup>. Las medianas

de tiempo hasta superar los 500 granulocitos y 20.000 plaqueta fueron de 11 y 13 días respectivamente. El 49% de los casos (-31 pacientes-), recibieron un 2° ATPH.

La tasa de RC fue del 20% con el primer ATPH y del 27% con el segundo y la mediana de duración de la misma fue de 1,5 años. Fue menor en los que habían recibido tratamiento previo durante más de 1 año. La SLE y supervivencia a los 3 años fueron del 20% y 31% respectivamente. La duración del tratamiento previo superior a un año influyó de forma negativa en los resultados.

En el trabajo de Palumbo (17), que incluía pacientes hasta los 70 años utilizando como tratamiento dos intensificaciones con 100 mg/m<sup>2</sup> de Melfalán, la SLE y la supervivencia fueron del 31% y del 73% respectivamente.

La mediana de supervivencia de los pacientes entre 65 y 70 años fue de 58 meses.

Recientemente Reece, utilizando datos del registro americano ABMTR, compara los resultados de 110 pacientes con edades > 60 años (mediana de 63 años) con 382 pacientes menores de 60 años (mediana de 52 años). La mortalidad tóxica a los 100 y al año osciló entre el 5 y el 9% y fue similar en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la SLE, tasa de recaídas y supervivencia (44).

Vesole y Gertz en la revisión crítica que realizan sobre la actividad de los tratamientos de intensificación en el mieloma, recuerdan que los resultados del tratamiento convencional fueron similares a los del tratamiento intensificado en el IFM-90 y que no es posible saber si el ATPH aumenta la supervivencia en los pacientes mayores. En cualquier caso, no concretan una edad límite para aplicar tratamientos intensivos (24).

Para el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma, no está clara la utilidad de los tratamientos de intensificación por encima de los 70 años (1).

El Grupo Italiano, mantiene también la indicación del ATPH hasta los 70 años y recomienda disminuir la dosis de Melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes entre 65 y 70 años (23).

Resulta interesante el dato comentado por Harrousseau (6) de que en el IFM-90 solo el 58% de los pacientes con edades comprendidas entre 60 y 65 años pudieron recibir el tratamiento de intensificación.

Conviene recordar que en el trabajo de Palumbo (17), el 71% de los pacientes con edades entre 65 y 70 años recibieron los dos ciclos de Melfalán a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

## 5.6. INFLUENCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

El grupo de Powles correlacionó la tasa de filtrado glomerular renal (FGR) corregida en relación con la edad y la superficie corporal medida en el momento del tratamiento con MF-200, con la toxicidad, la SLP y supervivencia. El estudio lo realizó en un grupo de 144 pacientes que recibieron VAMP y luego Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>. La tasa de FGR era baja en 38 pacientes (26% de los casos). Comparando este grupo con el resto, la tasa de creatinina, de beta-2 microglobulina, el estadio III, la calcemia y la proteinuria de Bence-Jones estaban significativamente más elevados. Aunque la mortalidad tóxica fue similar en los dos grupos, la mucositis, las infecciones y las diarreas fueron más frecuentes en el grupo de FGR bajo. También fue similar la tasa de respuestas y recaídas, siendo menor la supervivencia en el grupo de FGR descendido (5,1 años frente a 7,5 años).

La mediana de FGR fue de 87 ml/min. En 3 pacientes fue inferior a 40 ml/min. Concluyen afirmando que no es necesario ajustar la dosis de Melfalán a la tasa de FGR (45).

En 2001, el grupo de Arkansas presentó los resultados del tratamiento de 81 pacientes con fallo renal (Creatinina superior a 2 mg/dl) en el momento del ATPH. Incluyen 53 pacientes que estaban en diálisis. La mediana de edad de los pacientes era de 53 años y el 26% habían recibido tratamiento previo durante más de 12 meses. Tras movilizar con G-CSF (51 casos) o con quimioterapia y G-CSF (27 pacientes), obtuvieron medias de CD34 de 10 x 10<sup>6</sup> /Kg y 16 x 10<sup>6</sup> /Kg respectivamente.

Los primeros 60 pacientes (de los cuales 27 estaban en diálisis), recibieron Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>, pero debido a una excesiva toxicidad, los siguientes 21 pacientes (11 en diálisis) recibieron 140 mg/m<sup>2</sup>.

De los 81, 31 pacientes (11 en diálisis) completaron un doble ATPH. La mortalidad tóxica fue del 6% en el primer ATPH y del 13% en el segundo. Precisaron 11 días para superar los 500 granulocitos y 41 días para superar las 50.000 plaquetas. Con el primer ATPH consiguieron un 26% de RC y un 38% con el segundo. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la SLE y la supervivencia a los 3 años fueron del 48% y 55% respectivamente. Ni las dosis de Melfalán ni la diálisis influyeron en la SLE o en la supervivencia. La enfermedad quimiosensible, la albúmina normal y la edad joven fueron factores pronósticos positivos (46).

En los casos de insuficiencia renal, Bladé recomienda realizar el ATPH en los pacientes menores de 50 años con buen estado general y enfermedad quimiosensible (24).

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma considera que la insuficiencia renal no es una contraindicación absoluta para el tratamiento de intensificación, aunque no establece recomendaciones (1).

El grupo de la Sociedad Italiana de Hematología recomienda disminuir la dosis de Melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup> en los casos de insuficiencia renal (23). El mismo criterio tiene Harrousseau (6) siguiendo los resultados del trabajo de Badros (46).

## 6. TRANSPLANTE ALOGÉNICO

### 6.1. TRANSPLANTE ALOGÉNICO CONVENCIONAL

Es el único tratamiento curativo del mieloma, pero su elevada toxicidad impide su utilización. Así, de 136 pacientes transplantados en el FHCC entre 1987 y 1999, el 48% murieron en los 100 primeros días, el 34% entraron en RC y 12 pacientes permanecen sin enfermedad 5-12 años después del trasplante (47).

Bladé (24) cita el estudio del EBMT en el que se comprueba una disminución en la mortalidad relacionada con el trasplante alogénico comparando el periodo 1983-1993 con el periodo 1994-1998. Así mismo, señala los estudios de EBMT y del grupo HOVON en los que se comprueba un aumento de la supervivencia en el ATPH en comparación con el alogénico. Ninguno de ellos era randomizado.

Sirohi, en su revisión (9) recoge en una tabla 9 series de pacientes oscilando la mortalidad entre el 10% y el 63% (entre el 30 y el 40% en la mayoría) y la supervivencia entre el 30% y el 60%.

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma recomienda el TPH alogénico convencional en los pacientes jóvenes con donante familiar idéntico, con serología CMV negativa y del mismo sexo. Consideran el TPH singénico una buena opción (1).

El Grupo Italiano (23) recomienda el trasplante alogénico convencional en los pacientes menores de 50 años con un hermano HLA compatible y con mielomas con citogenética desfavorable. Recomiendan la utilización de la sangre periférica.

Harousseau afirma también que es el único tratamiento curativo (6) pero que es necesario disminuir su toxicidad.

Vesole (7) cita un estudio intergrupo americano en el que la rama del TPH alogénico tuvo que cerrarse por la excesiva mortalidad del procedimiento (41%). Comenta que siguen ocurriendo recaídas tardías. Por estos motivos no recomienda el TPH alogénico convencional en el tratamiento del mieloma.

Un interesante estudio del Dana Farber (48) comparó los resultados del tratamiento con ATPH de 162 pacientes con el trasplante alogénico en 66 pacientes. Mientras que a los 2 años tanto la SLP como la supervivencia fueron superiores en el ATPH, las cifras se igualaron a los 4 años. Así la SLP y la supervivencia fueron del 23% y del 41% con el ATPH y del 18% y del 39% con el alogénico.

En ambos grupos, la recidiva fue la principal causa del fallo terapéutico, si bien fue significativamente más baja en el grupo del TPH alogénico, (46% frente al 56%,  $p=0,02$ ).

## 6.2. TRANSPLANTE ALOGÉNICO CON REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO DE INTENSIDAD REDUCIDA

No se conoce cuál es la causa de la mayor mortalidad del trasplante alogénico en los pacientes de edad avanzada y se pone en relación con una mayor liberación de citoquinas (49). Para evitarla se están utilizando acondicionamientos menos intensivos, buscando sobre todo explotar el efecto injerto contra tumor.

Una primera experiencia fue publicada por el grupo del Hospital Anderson que trató 13 pacientes, (10 de ellos refractarios) con Fludarabina y Melfalán y TPH alogénico. En 12 se produjo un quimerismo completo y 7 pacientes entraron en RC. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, 6 pacientes continuaron vivos, 2 de ellos en RC (49).

El mismo grupo anterior publicó posteriormente los resultados del tratamiento de 22 pacientes (50). La mediana de edad de los pacientes era de 51 años y la mediana de tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial era de 36 meses. De los 22 pacientes, 11 eran casos de recidivas refractarias, 8 recidivas sensibles, 2 refractarios primarios y en 1 caso se utilizó como consolidación de un tratamiento inicial. La mediana de tratamientos previos era de 5 y de la beta-2 microglobulina de 3. En 13 casos el trasplante fue de hermano HLA compatible y en 7 de donante no rela-

cionado. Utilizaron como acondicionamiento Fludarabina ( $30 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 4 \text{ días}$ ) y MF  $140 \text{ mg/m}^2$ . En todos los casos se produjo un quimerismo completo, 7 entraron en RC y 6 pacientes estaban vivos en el momento de la publicación, con una mediana de seguimiento de 15 meses. La SLP y la supervivencia fueron del 19% y del 30%.

La mortalidad tóxica en los primeros 100 días fue del 19% y del 40% al año.

Un grupo alemán publicó también los resultados del seguimiento de 22 pacientes de mieloma que después de progresar tras un ATPH recibieron un TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida. Utilizaron como acondicionamiento Fludarabina ( $30 \text{ mg/m}^2/\text{d} \times 4 \text{ días}$ ), Ciclofosfamida ( $20 \text{ mg/Kg/d} \times 2 \text{ días}$ ), ATG ( $10 \text{ mg/Kg/12h} \times 3 \text{ días}$ ) e ICT (2 Gy el día -1). La mortalidad tóxica fue del 23%. El 33% desarrolló una EICHa grado II y en un caso grado III-IV; 7 pacientes desarrollaron EICHc. De los 22 pacientes, 11 murieron por enfermedad progresiva, 13 adquirieron algún tipo de respuesta y 6 de ellos están libres de enfermedad, con una mediana de seguimiento de 24 meses.

La supervivencia y la SLE a los 2 años fueron del 25% y del 22% respectivamente, 62,5% y 57% en los pacientes con enfermedad quimiosensible (51)

Los resultados han mejorado mucho cuando el trasplante se ha utilizado como tratamiento de consolidación tras un autotrasplante.

El Hospital Universitario de Hamburgo, realizó un TPH alogénico a 17 pacientes que previamente habían recibido un autotrasplante con MF-200. La mediana de tiempo transcurrido desde el ATPH era de 119 días y el acondicionamiento utilizado fue Fludarabina ( $180 \text{ mg/m}^2$ ), MF  $100 \text{ mg/m}^2$  y ATG ( $10 \text{ mg/Kg/d} \times 3 \text{ días}$ ). El quimerismo completo se obtuvo con una mediana de 30 días. La incidencia de EICHa y de EICHc fue del 38% y del 40% respectivamente. La mortalidad tóxica fue del 11%. La tasa de RC aumentó de un 18% tras el ATPH hasta el 73% tras el TPH alogénico.

Tras una mediana de seguimiento de 17 meses después del ATPH y 13 meses después del TPH alogénico, 13 pacientes están vivos, 12 libres de recidiva o progresión (52).

El mismo grupo anterior ha publicado resultados interesantes con el mismo acondicionamiento y donante no relacionado (53).

En 2003 el FHCC publicó los resultados del tratamiento de 54 pacientes combinando el ATPH con el TPH alogénico (54). La mediana de edad de los pacientes era de 51 años (29-71 años) y el 52% eran refractarios o recidivados.

Tras recibir un ATPH con MF-200, 40-229 días después (mediana de 62 días), 52 pacientes recibieron ICT (2 Gy) con un TPH alogénico de hermano HLA compatible.

No tuvieron aplasia medular. El 38% desarrollaron EICHa y el 40% EICHc. La mortalidad tóxica fue del 2% con el ATPH y del 15% con el alogénico. La tasa de respuestas fue del 57% de RC y 26% de RP.

Tras una mediana de seguimiento de 552 días, la supervivencia fue del 78%. No hubo mortalidad tóxica durante los primeros 100 días; 3 pacientes murieron por EICHa y 3 por EICHc.

Tricot en su revisión propone la realización del TPH no mieloablatoivo únicamente cuando existen alteraciones citogenéticas desfavorables (25).

Para el comité científico de la Fundación Internacional de Mieloma esta modalidad del trasplante requiere mayor valoración antes de su utilización asistencial (1).

Para el Grupo Italiano, debe realizarse solo en el contexto de ensayos clínicos (23).

Vesole en su revisión (7) recoge en una tabla 9 trabajos, de los cuales 8 son comunicaciones de congresos. Señala que la mortalidad del procedimiento oscila entre el 13% y el 67%, con lo que se acerca bastante a la del trasplante alogénico mieloablatoivo.

La mortalidad se reduce mucho cuando se utiliza como consolidación de un auto-trasplante (52,54).

Kyle en su reciente revisión, recomienda explorar esta estrategia en los pacientes menores de 60 años con un hermano HLA compatible y con un mieloma de mal pronóstico citogenético (36).

## 7. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Berenson publicó en 2002 los resultados de un estudio del SWOG en el que 250 pacientes de mieloma de 61 años de mediana de edad fueron randomizados entre VAD con prednisona y VAD con prednisona y quinina (55). Tras comprobar la similitud de respuestas entre ambos esquemas, 125 pacientes que habían tenido al menos un 25% de reducción de la masa tumoral fueron randomizados entre prednisona 10 mg o 50 mg ambos a días alternos. Tras una mediana de seguimiento de 53 meses no hubo diferencias entre la supervivencia y la SLP entre los dos tipos de inducción. Sin embargo, la SLP y la supervivencia fueron mejores en el grupo de 50 mg de prednisona: 5 meses frente a 14 meses ( $p=0,003$ ) y 26 meses frente a 37 meses ( $p=0,05$ ).

Concluyen afirmando que la prednisona en mantenimiento es efectiva en los pacientes tratados con VAD-prednisona que son sensibles al tratamiento y que no han recibido un tratamiento de intensificación.

Kyle en su reciente revisión (36) comenta que no está clara la ventaja del Interferón en el mantenimiento.

Sivohi (9) en su revisión cita un metanálisis de 24 estudios randomizados demostrando un beneficio débil a favor del Interferón. En los ensayos pequeños el aumento de supervivencia es de unos 4 meses. Este pequeño aumento debe balancearse con la toxicidad del mismo.

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma propone no administrar mantenimiento de forma indiscriminada. Es necesario valorar cada caso sabiendo que se puede emplear desde la abstención terapéutica hasta los esteroides, el Interferón o incluso la Talidomida(1).

El Grupo Italiano no recomienda mantenimiento ni con Interferón ni con esteroides ni Talidomida (23).

Tampoco Harrousseau considera indicado el Interferón como tratamiento de mantenimiento tras el ATPH (6).

## 8. TRATAMIENTO DEL MIELOMA RESISTENTE. NUEVOS TRATAMIENTOS

Como ya hemos comentado en el apartado de la utilidad de los tratamientos de intensificación, los mielomas refractarios al VAD pueden beneficiarse de un ATPH (19).

Otra situación diferente es la recidiva refractaria en la que no existe evidencia de la utilidad del ATPH (21).

### 8.1. TALIDOMIDA

En estos casos y en los que no son candidatos al ATPH por algún motivo, el Grupo Italiano recomienda la **Talidomida con o sin quimioterapia** (23).

Posiblemente la Talidomida con Dexametasona o quimioterapia es mejor, si bien recomiendan realizar en estos casos profilaxis de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) y Tromboembolismo Pulmonar (TEP) (23).

En los pacientes recidivados que no son candidatos a un ATPH realizan también la misma recomendación (23).

En los pacientes recidivados tras un ATPH si son menores de 50 años y tienen un donante HLA compatible el Grupo Italiano aconseja la realización de un TPH alogénico. En los demás casos si se disponen de CPSP recomiendan realizar un segundo ATPH (23).

En 2003 Dimopoulos realizó una amplia revisión sobre la utilidad de la Talidomida y sus derivados en el tratamiento del mieloma múltiple (56) :

#### A. MIELOMA PREVIAMENTE TRATADO

##### A-1. Talidomida como único tratamiento

La tasa de respuestas oscila entre el 20% y 48%, que se obtienen al cabo de 2-4 meses de tratamiento. La supervivencia no suele ser superior al 25% a los cuatro años. No se conoce la dosis óptima de Talidomida a administrar y deben ajustarse para cada paciente, aunque no parece que mejoren los resultados con dosis superiores a 400 mg al día.

Se conocen una serie de factores negativos en cuanto a la respuesta a la Talidomida, como son : hemoglobina baja, tipo IgA, albúmina descendida, Beta-2 microglobulina mayor de 3, LDH aumentada y presencia de alteraciones citogenéticas.

##### A-2. Talidomida con Dexametasona

Revisan dos trabajos de la literatura. Las dosis de Talidomida oscilan entre 100 y 800 mg. Las respuestas globales oscilan entre 52% y 57% y la supervivencia viene a ser de un 50% al año. La incidencia del TEP es de un 10%.

Desde el punto de vista práctico, recomiendan esta combinación en los mielomas resistentes a la quimioterapia en los que es necesario un control rápido de la enfermedad.

##### A-3. Talidomida, Dexametasona y Quimioterapia

Recogen 5 trabajos con diferentes esquemas: T-CED, ThaCyDex, Hyper CTD, T-VAD Doxil y CTD "pulsos". La tasa global de respuestas oscila entre el 67% y el 79% y la supervivencia entre el 50% y el 55%.

#### B. MIELOMA SIN TRATAMIENTO PREVIO

Citan un estudio en fase II en casos de mieloma indolente o asintomático. Se obtienen respuestas aunque no son diferentes de los obtenidos en el mieloma refractario. No la consideran indicada en estos casos.

También hace referencia a estudios en los que se ha utilizado la Talidomida y la Dexametasona como primer tratamiento: Se obtienen RO en el 60-70% de los casos y luego es posible recoger CPSP para el ATPH. La principal complicación es la TVP con tasas que oscilan entre 12 y 25%.

Recomiendan Talidomida y Dexametasona en casos en los que el paciente deba recibir al mismo tiempo radioterapia. La dosis máxima de Talidomida en estos casos es de 400 mg/24 h y no se deben de dar más de cuatro ciclos de Dexametasona. Recomiendan además, anticoagular con HBPM o anticoagulantes orales.

### C. EFECTOS SECUNDARIO DE LA TALIDOMIDA

La siguiente tabla recoge los principales efectos secundarios en relación con la Talidomida.

**Tabla 17**

<b>Efectos secundarios de la Talidomida</b>	
Sistema nervioso periférico	Acorchamiento, parestesias, dolor de mama manos y pies; quemazón.
Sistema nervioso central	Nerviosismo, pérdida de coordinación, con fusión, temblores, náuseas, cambios de humor, vértigo-sedación, somnolencia.
Sistema digestivo	Estreñimiento, dolor abdominal, aumento del apetito.
Hematología	Neutropenia.
Piel	Eritema palmar, rash cutáneo, toxicodermia, prurito.
Sistema reproductor	Teratogenia, disminución de la libido.
Sistema endocrino	Edema, hipotiroidismo.
Sistema cardiocirculatorio	Bradicardia, Hipotensión ortostática,TVP.

La neuropatía periférica que afecta al 50-80% de los pacientes tratados con Talidomida es su principal limitación (47). Especialmente significativa es la incidencia de TVP. Es baja cuando se utiliza sola y alta sobretodo cuando se utilizan esquemas que incluyen Doxorubicina, llegando a incidencias de un 28%. El mayor riesgo parece darse en los pacientes sin tratamiento previo, en el momento del diagnóstico y cuando la cantidad de tumor es máxima. No es útil la Aspirina ni la Warfarina a dosis bajas en la prevención de la TVP-TEP siendo necesario la anticoagulación con dosis habituales terapéuticas o con Heparina de bajo peso molecular.

El Comité Inglés para la Estandarización en Hematología revisó en 2003 la utilidad de la Talidomida en el tratamiento del mieloma (57) y realizó las siguientes recomendaciones:

- La Talidomida es el tratamiento recomendado para el mieloma refractario o recidivado.
- Los pacientes que no responden a la Talidomida lo pueden hacer a una combinación de Talidomida y Dexametasona.
- La mayoría de los pacientes responden a dosis de 300-400 mg/24h y la mayoría no toleran dosis superiores a 600 mg diarios.
- En los pacientes que reciben Talidomida y Dexametasona aumentan los episodios trombóticos pero no es posible recomendar anticoagulación de forma indiscriminada.

En 2003 D. Weber publicó una serie de 28 pacientes con mieloma asintomático tratados con Talidomida a una dosis máxima de 600 mg. Se trataba de casos con alto riesgo de progresión. Incluyen también en el trabajo otra serie de 40 pacientes con mielomas sintomáticos tratados con la misma pauta anterior añadiendo Dexametasona. La tasa de respuestas globales fue del 36% con Talidomida y del 72% con Talidomida y Dexametasona (16% de RC). Ocurrieron episodios tromboembólicos en 7 pacientes (58).

En la misma línea de trabajo anterior Rajkumar, de la Clínica Mayo (59), trató a 50 pacientes de nuevo diagnóstico con Talidomida y Dexametasona. La tasa de respuestas fue del 64%. No hubo problemas para la recolección posterior de CPSP. Se produjo TVP en el 12% y la mortalidad tóxica fue del 6% .

El grupo de Arkansas ha utilizado una combinación de Talidomida y cuatro días de Dexametasona y de infusión continua de Cisplatino, Adriamicina, Ciclofosfamida y Etopósido (DT-PACE) (60) en 236 pacientes de mieloma previamente tratados. La mediana de edad era de 60 años. El 63% tenía enfermedad progresiva, el 29% había mejorado con el tratamiento previo y en un 23% existía una delección 13q.

Tras dos ciclos de DT-PACE obtuvieron un 32% de respuestas globales incluyendo un 16% de RC o MBRP.

De los 236 pacientes, 156 recibieron al 100% y 115 recibieron dos ciclos. Estos últimos tuvieron una tasa de respuestas globales del 49% y una tasa de RC y MBRP del 27% frente al 17% y 6% de los que no pudieron recibir dos ciclos. Tuvieron un 3% de mortalidad tóxica tras el primer ciclo y un 4% tras el segundo. Tuvieron que introducir la anticoagulación profiláctica debido a la aparición de un 15% de episodios trombóticos.

T. Moehler publicó los resultados del tratamiento en 56 pacientes. El 58% de los mismos estaban afectos de mieloma resistente y el 60% habían recibido previamente un ATPH. Utilizaron Talidomida como en el esquema anterior y ciclos de cuatro días de infusión continua de Ciclofosfamida y Etopósido con Dexametasona endovenosa (T-CED). Obtuvieron RC en el 4% y RP en el 64%.

La mediana de SLP fue de 16 meses. La supervivencia al cabo de 1 año fue del 62,6% con una mediana de seguimiento de 14 meses. En el 75% de los pacientes se presentó leucopenia grado III/IV e infecciones en el 35,7% (61).

Un estudio muy significativo en cuanto a la relación entre la Talidomida y la aparición de trombosis fue publicado por el grupo de Arkansas (62). En dicho estudio los pacientes recibieron como tratamiento de inducción VAD y D-CEP y fueron randomizados entre recibir o no Talidomida junto a los esquemas anteriores. Apareció una TVP en 14 de los 50 pacientes asignados a la rama de la Talidomida (28%) mientras que esto ocurrió solamente en 2 de los 50 pacientes que no recibieron Talidomida ( $p=0,002$ ). Todos los episodios ocurrieron durante los 3 primeros ciclos de tratamiento. Tras iniciar tratamiento anticoagulante con Warfarina, el 75% de los pacientes pudo continuar el tratamiento con Talidomida.

El Grupo Español del Mieloma ha publicado en 2004 los resultados del tratamiento de 71 pacientes refractarios o recidivados con una combinación oral de Talidomida, Ciclofosfamida y Dexametasona (ThaCyDex) (63): La tasa de RC fue del 2% y de RP del 55%. Tras una mediana de seguimiento de 18 meses, la SLP y la Supervivencia fueron del 57% y del 66%. La tasa de beta-2 microglobulina menor de 4, la edad menor de 65 años y la ausencia de lesiones extramedulares se asociaron a mejor pronóstico. Tuvieron un 7% de complicaciones tromboembólicas.

En las tablas 18 y 19 se ha comparado los tres estudios analizados anteriormente en los que se combinan Talidomida con Dexametasona y quimioterapia. Se muestran las variables importantes que han sido recogidas en los tres estudios.

Tabla 18

	DT-PACE	T-CED	ThaCyDex
Nº pacientes	236	56	71
Edad > 60 años	55%	41%	65% >65años
Beta-2 M > 2,5	66%	76,7%	22% > 6
LDH alta	42%	14%	25%
Creatinina >2	16%	12,5% >1,5	9%
ATPH previo	0%	60,7%	31%
Resistentes	63%	67,8%	31%
Resistentes primarios	---	8,9%	18%
Resistentes secundarios	---	58,9%	17%

Tabla 19

	DT-PACE	T-CED	ThaCyDex
RC	16% (RC+MBRP)	4%	2%
Respuesta global	32%	68%	57%
SLP	--	60,2% (1año)	57% (2 años)
Supervivencia	--	62,6%(1 año)	66% (2 años)
Seguimiento	--	14 meses	18 meses
TVP	15%	0%	7%

El grupo tratado con ThaCyDex es claramente el de edad más avanzada y en el grupo del T-CED es también claramente superior el porcentaje de pacientes que han recibido un tratamiento de intensificación o que son resistentes.

La tasa de respuestas es similar entre el T-CED y el ThaCyDex siendo inferior en el grupo de DT-PACE. No es valorable la SLP y la supervivencia en el grupo del DT-PACE pues los pacientes de este grupo reciben posteriormente otros tratamientos. Tampoco estas variables tienen mucho valor en el grupo del T-CED, pues 18 pacientes de este grupo recibieron a continuación un trasplante alogénico. Tanto en el grupo del T-CED como en el del ThaCyDex, los seguimientos son cortos. La tasa de TVP es claramente más alta en el grupo DT-PACE.

## 8.2. BORTEZOMIB

En 2003 se publicó en New England Journal of Medicine los resultados de un amplio estudio en Fase II valorando la eficacia del **Bortezomib** (64). Para ello administraron a 202 pacientes afectos de mieloma refractario o recidivado Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos dosis semanales seguidas de una semana de descanso, administrando 8 ciclos durante 24 semanas. En los casos en los que tras las tres primeras dosis no se

obtiene respuesta, asocian también Dexametasona. De los 193 pacientes valorables, el 92% habían recibido 3 o más de los citostáticos eficaces en el mieloma, el 83% habían recibido Talidomida y el 64% un ATPH. La mediana de edad era de 60 años, el 35% tenían alteraciones citogenéticas y un 15% delección 13q.

El 60% de los pacientes cumplió al menos 4 ciclos de tratamiento, un 27% abandonó el tratamiento por enfermedad progresiva y un 22% por efectos adversos.

La tasa de respuestas al Bortezomib fue del 35%, incluyendo un 10% de RC o MBRP. La mediana de supervivencia fue de 16 meses y la duración de la respuesta de 12 meses. Presentaron trombopenia grado 3 el 28%, neuropatía periférica el 12%, neutropenia el 11% y acontecimientos de grado IV el 14% de los pacientes.

Todos los pacientes tenían un Karnofsky de al menos 60% y en el momento de iniciar el tratamiento estaban en progresión o habían redividido en los dos meses posteriores al tratamiento de rescate anterior. La adquisición de una RC o RP tras dos ciclos de Bortezomib se asoció significativamente a una mayor supervivencia ( $p=0,007$ ).

Los únicos factores pronósticos negativos fueron la edad mayor de 65 años y un porcentaje mayor del 50% de células plasmáticas en el mielograma ( $p<0,05$ ). La presencia de delección 13q no fue factor pronóstico negativo.

El acontecimiento adverso más significativo desde el punto de vista clínico fue una neuropatía periférica que fue acumulativa.

Como consecuencia de este trabajo, la FDA aprobó la utilización de Bortezomib en los casos de mielomas refractarios a dos quimioterapias previas (15).

Los resultados son prometedores con un derivado de la Talidomida, el CC-5013, que carece de la toxicidad neurológica de la misma aunque no está exento de mielotoxicidad. En un estudio en Fase I con dicho producto se produjo una reducción en al menos un 25% en la tasa de paraproteína en el 71% de un grupo de 27 pacientes afectados de mielomas refractarios, 15 de los mismos había recibido previamente un ATPH y 16 Talidomida (65).

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma, recomienda estar atentos a los resultados de las combinaciones de Bortezomib con Talidomida o con otros medicamentos que se han demostrado eficaces en el mieloma (1).

## 9. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Todos los pacientes afectados de un mieloma múltiple deben recibir Bifosfonatos en opinión de Sirohi (9).

El comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma recomienda los bifosfonatos siempre que exista destrucción ósea (1). Así mismo recomienda prestar especial atención a la toxicidad renal de los mismos:

Tabla 20

Monitorización de los Bifosfonatos
Toxicidad Renal: debe tenerse en cuenta con todos los bifosfonatos EV, especial cuando se administran de forma crónica durante años (p.e. >2 años).
Se debe medir la Creatinina sérica antes de cada administración de bifosfonato EV; Un incremento de > 0,5 mg/dl puede requerir ajuste de la dosis o del esquema de administración.
Medición periódica de proteinuria renal en orina de 24 horas (cada 3-6 meses) en administración crónica, especialmente con Aredia tras $\geq 2$ años de uso. (Puede aparecer proteinuria "no-Bence Jones", albuminuria).
La mejor protección contra la toxicidad potencial es un mayor tiempo de infusión. (p.e. Aredia. aumentar el tiempo de infusión de 90 mg a 4 horas; Zometa : aumentar el tiempo de infusión de 4 mg a 30-45 min.)
Otras medidas son: reducción de dosis, hidratación adicional y alargar el intervalo de administración.
Factores de riesgo importantes para la toxicidad renal:
-Edad (> 65 años)
-Sexo (mujer)
-Disfunción renal previa (especialmente Creatinina > 2 mg/dl)
-Enfermedad subyacente (p.e. hipertensión, diabetes)
-Medicaciones concomitantes (p.e. AINEs, Talidomida, otros nefrotóxicos, y/o Aredia previo).
-Proteinuria de Bence-Jones.

Son importantes una serie de medidas generales como:

- Control adecuado del dolor para permitir la deambulaci3n y el ejercicio.
- Realizar ejercicio moderado, caminar y/o nadar. Evitar actividades de riesgo.

En cuanto a la utilización de Eritropoyetina recomiendan su administración cuando la tasa de Hb es menor de 10 gr/dl o cuando la Hb está entre 10-12 gr/dl y el paciente está sintomático. Conviene descartar otras causas de anemia y solo debe de administrarse tras terminar el tratamiento quimioterápico (1).

El grupo de la Sociedad Italiana de Hematología, cita un meta-análisis de la Cochrane en el que se comparan frente a un placebo, el Clodronato oral, el Pamidronato EV y el Ibandronato EV. Se recogen 12 estudios que incluyen 2.183 pacientes y se demuestra que los bifosfonatos reducen en un 41% las fracturas óseas y también el dolor. Por ello dicho grupo recomienda los bifosfonatos al menos durante 12 meses en los casos de mieloma con enfermedad ósea y osteopenia (23). Recomiendan la suspensión si aumenta la creatinina más de 0,5 g/dl o aparece albuminuria.

La indicación de la eritropoyetina de este grupo es igual al anterior. Recomiendan descartar una anemia ferropénica antes de comenzar con la eritropoyetina y suspenderla si la Hb no aumenta 1gr/dl al cabo de 4 semanas de tratamiento (23).

## 10. COMPLICACIONES DEL MIELOMA MÚLTIPLE

La insuficiencia renal es la complicación más frecuente y en nuestras manos está el evitar todos aquellos factores que sabemos favorecen la aparición de la misma, sobre todo la deshidratación, los medicamentos nefrotóxicos y los contrastes.

El Grupo Italiano recomienda ajustar las dosis orales de Melfalán o Ciclofosfamida en los casos de insuficiencia renal (23), aunque lo más habitual en estos casos es la utilización de la Dexametasona o VAD.

Para el tratamiento de la hipercalcemia el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma, recomienda la hiperhidratación y esteroides, reservando los bifosfonatos para los casos en los que persiste la hipercalcemia (1). La misma recomendación realiza Kyle en la revisión "Up-To-Date"(15).

En el caso de un síndrome de compresión medular, el Grupo Italiano recomienda iniciar inmediatamente tratamiento con Dexametasona e irradiar. Recomienda también la cirugía cuando el aplastamiento está producido por una fractura vertebral y no por tumor mielomatoso (23). En la práctica es difícil en muchas ocasiones realizar este diagnóstico diferencial pues suele coexistir ambas situaciones.

Con el fin de disminuir el dolor en los casos de aplastamientos vertebrales se puede recurrir a la Kifoplastia que mediante la inyección de determinados tipos de cemento puede restaurar la altura de la vértebra (1).

El síndrome de hiperviscosidad se presenta en menos del 2% de los casos. Se diagnostica explorando el fondo de ojo mejor que por viscosimetría y el tratamiento consiste en la realización de plasmaféresis (23).

En los casos de amiloidosis asociada, hecho que ocurre en el 12-15% de los pacientes de mieloma múltiple, recomiendan realizar el ATPH en los pacientes menores de 60 años con no más de dos órganos afectados y función cardíaca conservada (23).

## 11. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

- ☐ No hay evidencia de que en el mieloma asintomático, el tratamiento precoz sea beneficioso.
- ☐ El Melfalán con Prednisona es tan eficaz en cuanto a la supervivencia como cualquier esquema de poliquimioterapia.
- ☐ Los esquemas iniciales de tratamiento inicial más utilizados son el VAD, el VAMP y CVAMP. Pueden utilizarse también el VAD en infusión rápida de Segeren, el DAV del grupo de Palumbo o los ciclos de Dexametasona.
- ☐ El tratamiento con intensificación con ATPH es superior al tratamiento convencional en los pacientes menores de 70 años. En el grupo de 65-70 años se ha demostrado con dos ciclos de MF a 100 mg/m<sup>2</sup>. No está demostrada su utilidad en los pacientes mayores de 70 años.
- ☐ El doble ATPH está indicado cuando tras el primer ATPH no se consigue una RC y en pacientes menores de 60 años. No son útiles los tratamientos de consolidación tras el ATPH en los casos de mal pronóstico, especialmente cuando existe una delección del 13q.
- ☐ Clara influencia negativa de la delección 13q. También tienen influencia negativa la t(4;14) (p16;q32), la t(14;16)(q32;q23) y la delección 17p13.
- ☐ Con la Terapéutica Total del Mieloma que incluye un doble ATPH, un 6% de los pacientes continúan en RC más de 7 años. No obstante un grupo significativo de pacientes viven más de 10 años.
- ☐ El Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> es el tratamiento de elección en los pacientes menores de 65 años. Entre 65 y 70 años se ha demostrado útil la administración de dos ciclos de Melfalán a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

- ☐ No está clara la utilidad de los tratamientos de intensificación con ATPH en pacientes mayores de 70 años.
- ☐ Se recomienda utilizar CPSP. No se ha demostrado la utilidad de la purga o de la selección de CD34.
- ☐ En los casos de insuficiencia renal, el ATPH estaría indicado en pacientes menores de 50 años con enfermedad quimiosensible.
- ☐ El Transplante singénico es una buena opción.
- ☐ El TPH alogénico podría estar indicado en menores de 50 años con un hermano HLA compatible y citogenética desfavorable.
- ☐ En los casos anteriores es probablemente mejor realizar primero un ATPH con MF-200 y luego un TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (¿Fludarabina y Melfalán?, ¿ICT 2cGy? ).
- ☐ No está clara la utilidad del tratamiento de mantenimiento.
- ☐ Los pacientes que no entran en RO con VAD pero no progresan se pueden beneficiar de un ATPH.
- ☐ Los pacientes que progresan con VAD o en las recaídas tras un ATPH, el T-CED en los menores de 65 años y el ThaCyDex en los mayores de 65 años son buenas opciones terapéuticas.
- ☐ En los pacientes recidivados tras ATPH y algún esquema con Talidomida, el Bortezomib está indicado a no ser que el paciente tenga más de 65 años y más de un 50% de infiltración plasmática de la médula ósea.
- ☐ Los Bifosfonatos están indicados en todos los casos en los que exista afectación ósea.
- ☐ La eritropoyetina está indicada cuando la hemoglobina es inferior a 10 mg/dl o está entre 10 y 12 mg/dl y el paciente está sintomático. Conviene descartar antes una ferropenia.

# PROTOCOLO DE MIELOMA MÚLTIPLE

## 1. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS A REALIZAR ANTE LA SOSPECHA DE MIELOMA MÚLTIPLE

- Hemograma completo.
- Bioquímica general con Calcio y enzimograma hepático, Beta-2 microglobulina y LDH.
- Proteinograma. Inmunoelectroforesis e inmnofijación y dosificación de Inmunoglobulinas.
- Proteinuria de Bence-Jones en orina de 24 horas.
- Radiología incluyendo serie ósea metastásica y huesos largos.
- En caso de ser negativa la radiología convencional, realizar RSNM de columna dorsal, lumbar y pelvis.
- Mielograma.
- Estudio citogenético por FISH.

## 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Utilizaremos los criterios recogidos en la tabla siguiente:

Tabla 1

MIELOMA MÚLTIPLE* (Se requieren los 3 criterios) :
1. Plasmocitosis monoclonal en médula ósea > 10% y/o presencia de plasmocitoma biopsiado.
2. Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina (a)
3. Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios) (b)
{ C } Elevación del calcio por encima de 10,5 o por encima de lo normal
{ R } Insuficiencia renal ( Creatinina mayor de 2 mg/dl)
{ A } Anemia (Hemoglobina menor de 10 gr/dl) ó 2 gr/dl por debajo de la normalidad.
{ B } Lesiones líticas u osteoporosis (c)

(\*) Estos criterios identifican los estadios I-B y los estadios II y III A/B de Durie y Salmon. El estadio I-A queda como Mieloma Indolente.

(a) Si no existe una paraproteína monoclonal, entonces se considera un 30% de células plasmáticas y/o biopsia de plasmocitoma.

(b) Ocasionalmente pueden ocurrir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para el diagnóstico, siempre y cuando estén en relación con el mieloma.

(c) Si se trata de una lesión única biopsiada o de osteoporosis sin fracturas, se requiere un 30% de infiltración por células plasmáticas en la médula ósea.

### 3. VALORACIÓN PRONÓSTICA

Utilizaremos los siguientes sistemas:

Tabla 2

Estadios de Durie y Salmon
<b>Estadio I: baja masa tumoral</b> <i>(todos los siguientes criterios):</i> Hemoglobina >10 g/dl Calcio sérico normal o < 10,5 mg/dl Radiología ósea normal (grado 0), o plamocitoma solitario único Bajo nivel de producción de paraproteína monoclonal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &lt; 5.000 mg/dl</li> <li>- IgA &lt; 3.000 mg/dl</li> <li>- Cadenas ligeras en orina &lt; 4 gr/24 horas</li> </ul>
<b>Estadio II: masa tumoral intermedia</b> No cumple criterios de estadio I ni III
<b>Estadio III: alta masa tumoral</b> <i>(uno o más de los siguientes criterios):</i> Hemoglobina < 8,5 g/dl Calcio sérico >12 mg/dl Lesiones óseas avanzadas (grado 3) Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &gt; 7.000 mg/dl</li> <li>- IgA &gt; 5.000 mg/dl</li> <li>- Cadenas ligeras en orina &gt;12 g/24 horas</li> </ul>

#### Subclasificación

- A. Función renal relativamente normal (Creatinina sérica <2 mg/dl)
- B. Creatinina sérica  $\geq$  2mg/dl

#### Grados de afectación ósea:

- Grado (0): Radiología ósea normal
- Grado (1): Osteoporosis generalizada
- Grado (2): menos de 4 regiones con lesiones óseas
- Grado (3): >4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Regiones óseas: cráneo, columna vertebral, EESS, EEII, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas).

Tabla 3:

Índice Pronóstico Internacional	
Estadio I:	B2microglobulina < 3,5 mg/dl; albúmina sérica >3,5
Estadio II:	B2microglobulina < 3,5 mg/dl; albúmina sérica <3,5 o B2microglobulina : 3,5 - 5,5 mg/dl
Estadio III:	B2microglobulina > 5,5 mg/dl

Especial mal pronóstico en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia renal, mal estado general, trombopenia y LDH elevada.

Anomalías citogenéticas de mal pronóstico:

- Delección 13q
- t(4;14) (p16,q32)
- t(14;16)(q32;q23)
- Delección 17p13

#### 4. PAUTAS DE TRATAMIENTO A UTILIZAR EN LOS ESTADÍOS II y III

##### 4.1. PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

###### 4.1.1. Pacientes mayores de 70 años.

Administración de Melfalán 0,25 mg/Kg/d durante 4 días y Prednisona 2 mg/Kg/d durante 4 días, ambos cada 28 días.

###### 4.1.2. Pacientes menores de 70 años.

Se administrará VAD 4-6 ciclos hasta conseguir la máxima respuesta. A continuación realizar movilización y recogida de CPSP para 2 ATPH utilizando como acondicionamiento Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> en los pacientes menores de 65 años y dos ATPH con Melfalán a dosis de 100 mg/ m<sup>2</sup> en los pacientes de 65-70 años de edad.

En los pacientes menores de 60 años en los que tras el ATPH con Melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> no se consigue RC realizar un segundo ATPH con la misma dosis de Melfalán.

Los pacientes con insuficiencia renal serán tratados también con VAD (se puede empezar con Dexametasona) y en el caso de persistir la insuficiencia renal, realizar el ATPH en los menores de 50 años con enfermedad quimiosensible. Si se

resolviera la insuficiencia renal, se actuará como en los pacientes que no presentan I.renal al diagnóstico. En presencia de insuficiencia renal, reducir la dosis de Melfalán a 140 mg/m<sup>2</sup>.

En los pacientes menores de 50 años con citogenética desfavorable y hermano HLA compatible realizaremos un primer ATPH autólogo con Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> y después un TPH alogénico con CPSP utilizando como acondicionamiento Fludarabina, Melfalán y ATG (52).

## 4.2. PACIENTES REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO INICIAL

### 4.2.1. Pacientes mayores de 70 años.

Se usará el esquema VAD. Si no se produjera respuesta, Thacydex.

### 4.2.2. Pacientes menores de 70 años.

Si tras el tratamiento con VAD no se produce RO pero la enfermedad no progresa, se procederá como en el apartado 4.1.2., si fuera posible la recogida de CPSP.

Si se produce progresión o no fuera posible la recogida de CPSP, se utilizará T-CED y se intentará la recogida de CPSP si se produjera respuesta y la realización del ATPH.

## 4.3. PACIENTES RECIDIVADOS

### 4.3.1. Pacientes mayores de 70 años.

Si la RO o la fase de "plateau" fuera superior a 6 meses repetir el tratamiento con Melfalán y Prednisona.

Si la respuesta fuera más corta, utilizar el VAD; si no se produjera respuesta, usar Thacydex.

### 4.3.2. Pacientes menores de 70 años.

En los pacientes en recaída tras un ATPH, utilizar T-CED .

Cuando los pacientes menores de 70 años son refractarios a T-CED o recidivan tras éste, utilizaremos Bortezomib, salvo que sean mayores de 65 años y tengan infiltración plasmática superior al 50%, en cuyo caso realizar tratamiento paliativo.

## 5. VALORACIONES A REALIZAR EN EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE CON MIELOMA.

Utilizaremos los criterios del EBMT y del IBMTR (3)

<b>Remisión Completa (RC)</b> <i>(se requieren todos los criterios siguientes) :</i>
--

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ausencia de la paraproteína monoclonal original en suero y orina por Inmunofijación, mantenido un mínimo de 6 semanas. La presencia de bandas oligoclonales consecuencia de la reconstitución inmune oligoclonal, no excluye la RC.</li><li>2. Menos de un 5% de células plasmáticas en el mielograma y en biopsia ósea (en caso de hacerse B.O.). Si la proteína monoclonal se mantiene sin detectarse 6 semanas, no es necesario repetir la médula ósea, excepto en pacientes con mieloma no secretor, en los que debería repetirse el mielograma con un intervalo de al menos 6 semanas para confirmar la RC.</li><li>3. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la RC).</li><li>4. Desaparición de los plasmocitomas de tejidos blandos.</li></ol> |
|---|

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RC se clasifican como remisión parcial (RP), siempre que se cumplan el resto de criterios de RP. Esto incluye a pacientes en los que la electroforesis es negativa, pero a los que no se ha realizado inmunofijación.

<b>Remisión Parcial (RP)</b> , <i>(se requieren todos los criterios siguientes) :</i>
---

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Reducción de <math>\geq 50\%</math> de la paraproteína monoclonal en suero, mantenido un mínimo de 6 semanas.</li><li>2. Reducción de <math>\geq 90\%</math> en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (o menos de 200 mg /24 h), mantenido un mínimo de 6 semanas.</li><li>3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de <math>\geq 50\%</math> de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea ( si se realiza B.O.), mantenido un mínimo de 6 semanas.</li><li>4. Reducción de <math>\geq 50\%</math> en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos ( por radiología o exploración física).</li><li>5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).</li></ol> |
|---|

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de RP, se clasifican como respuesta mínima (RM), siempre y cuando cumplan los requisitos de respuesta mínima.

**Respuesta mínima (RM), (se requieren todos los criterios siguientes) :**

1. Reducción del 25-49% en la tasa de paraproteína monoclonal sérica, durante un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción del 50-89% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (que siempre será mayor de 200 mg/24h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de 25-49% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea ( si se realiza B.O.), mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de 25-49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta).

**No Cambios**

No cumple los criterios de respuesta mínima ni de enfermedad progresiva.

**Plateau**

Valores estables (cambios menores del 25% sobre el valor documentado en el momento de valoración de la respuesta), mantenido un mínimo de 3 meses.

**Recaída tras RC, (se requiere al menos uno los criterios siguientes) :**

1. Reaparición de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en dos determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.
2. Plasmocitosis medular  $\geq 5\%$  en aspirado de MO o en biopsia ósea.
3. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento del tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión).
4. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido  $> 11,5$  mg/dl o  $2,8$  mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

**Progresión (no RC previa), (se requiere uno o más los criterios siguientes) :**

1. Aumento del nivel de paraproteína monoclonal sérica >25%, o un incremento en valor absoluto de al menos 500 mg/dl confirmado al menos una vez en nueva determinación analítica.
2. Aumento del 25% en el nivel de excrección de cadenas ligeras por la orina de 24 horas, o un incremento en valor absoluto de al menos 200 mg/24h, confirmado en nueva determinación analítica.
3. Incremento superior al 25% en la cifra de células plasmáticas previa en aspirado medular o biopsia ósea, siempre que el porcentaje total de células plasmáticas sea superior al 10%
4. Claro aumento de las lesiones líticas plasmocitomas de tejidos blandos existentes.
5. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando. (las fracturas por aplastamiento o compresión, no excluyen la respuesta y pueden no indicar progresión).
6. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

**Valoración de respuesta tras TPH**

1. La respuesta al TPH deberá hacerse comparando con los resultado inmediatamente anteriores al acondicionamiento.
2. Si el trasplante es parte de un programa de tratamiento, la respuesta a todo el programa de tratamiento deberá hacerse comparando con los resultados al inicio del programa.

## 6. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Utilizar **Bifosfonatos** en todos los casos en los exista afectación ósea. Se puede administrar Zoledronato 4 mg EV mensual. Hay que vigilar especialmente la toxicidad renal de los bifosfonatos. En la tabla siguiente se realizan una serie de recomendaciones para su utilización.

Tabla 4

Monitorización de los Bifosfonatos
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toxicidad Renal: debe tenerse en cuenta con todos los bifosfonatos EV, especialmente cuando se administran de forma crónica durante años (p.e. <math>\geq 2</math> años).</li> <li>○ Se debe medir la Creatinina sérica antes de cada administración de bifosfonato EV; Un incremento de <math>\geq 0,5</math> mg/dl puede requerir ajuste de la dosis o del esquema de administración.</li> <li>○ Medición periódica de proteinuria renal en orina de 24 horas (cada 3-6 meses) en administración crónica, especialmente con Aredia tras <math>&gt; 2</math> años de uso. (Puede aparecer proteinura "no-Bence Jones", albuminuria).</li> <li>○ La mejor protección contra la toxicidad potencial es un mayor tiempo de infusión. (P.e. Aredia. aumentar el tiempo de infusión de 90 mg a 4 horas; Zometa : aumentar el tiempo de infusión de 4 mg a 30-45 min).</li> <li>○ Otras medidas son: reducción de dosis, hidratación adicional y alargar el intervalo de administración.</li> <li>○ Factores de riesgo importantes para la toxicidad renal: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad (<math>&gt; 65</math> años).</li> <li>-Sexo ( mujer).</li> <li>-Disfunción renal previa (especialmente Creatinina <math>&gt; 2</math> mg/dl)</li> <li>-Enfermedad subyacente ( p.e. hipertensión, diabetes).</li> <li>-Medicaciones concomitantes ( p.e. AINEs, Talidomida, otros nefrotóxicos, y/o Aredia previo).</li> <li>-Proteinuria de Bence-Jones.</li> </ul> </li> </ul>

Utilizar eritropoyetina cuando la tasa de hemoglobina sea  $< 10$  gr/dl o bien la cifra esté entre 10 y 12 mg/dl y el paciente tenga sintomatología derivada de la anemia. Antes de iniciar la administración hay que descartar una ferropenia. Se suspenderá la eritropoyetina si no se produce un incremento de al menos 1 gr/dl de hemoglobina en 4 semanas de tratamiento.

## 7. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

En aquellos pacientes en los que el mieloma está en situación de respuesta y existe dolor a nivel de columna por aplastamiento vertebral, se valorará la posibilidad de realizar Kifoplastia.

En los casos de hipercalcemia, administraremos hiperhidratación y esteroides; si a las 48 horas no se ha iniciado la respuesta, administrar bifosfonatos.

Cuando existe un síndrome de compresión medular, se debe iniciar inmediatamente tratamiento con Dexametasona a dosis altas. La cirugía está indicada cuando la compresión medular es consecuencia de una fractura vertebral. En todos los casos, se debe realizar radioterapia.

El síndrome de hiperviscosidad se diagnostica por el hallazgo en fondo de ojo de dilataciones venosas y hemorragias. Para su tratamiento es necesario realizar plasmáferesis.

## 8. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

### Melfalán y Prednisona

Melfalán	0,25 mg/Kg/día durante 4 días
Prednisona	2 mg/Kg/día durante 4 días
<i>Intervalo:</i>	<i>28 días</i>

### VAD

Vincristina	0,4 mg /día EV en infusión continua de 24 horas, días 1-4.
Adriamicina	9 mg/m <sup>2</sup> /día EV en infusión continua de 24 horas, días 1-4.
Dexametasona	40 mg /día PO o EV días 1-4, 9-12 y 17-20.
<i>Intervalo:</i>	<i>28 días (4-6 ciclos).</i>

Durante el tratamiento con VAD realizaremos profilaxis con Septrim 3 días a la semana.

### **Dexametasona**

Dexametasona 40 mg /día PO días 1-4, 9-12 y 17-20.

*Intervalo:* 28 días

Utilizaremos Septrin profiláctico como en el caso anterior.

### **T-CED (*Blood 2001; 98:3846-48*)**

Talidomida 400 mg/día PO.

Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup>/día EV en infusión continua de 24 horas, días 1-4.

Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup>/día EV en infusión continua de 24 hroas, días 1-4.

Dexametasona 40 mg /día PO días 1-4, 9-12 y 17-20.

*Intervalo:* 28 días (3-6 ciclos).

G-CSF 300-480 mcg /día durante 7 días tras cada ciclo

### **ThaCyDex (*Leukemia 2004; 18:856-63*)**

Talidomida 200 mg/día PO a la noche durante 7 días.

400 mg/día PO durante 15 días.

600 mg/día PO durante 15 días.

800 mg/día PO, dosis tope.

Después se busca la dosis máxima tolerada sin efectos secundarios grado > 2.

En casos de respuesta favorable se mantiene indefinidamente descendiendo progresivamente la dosis según los efectos secundarios hasta una dosis de mantenimiento de 200 mg/día.

Ciclofosfamida 50 mg/día PO.

Si se produce neutropenia menor de 1000 granulocitos/mm, se pauta cada 48 horas.

Dexametasona 40 mg/día PO durante 4 días, cada 3 semanas.

**Acondicionamiento de TPH con acondicionamiento de intensidad reducida**  
(*Blood 2002;100:755-60*), (*Blood 2002, 100:3919-3924*)

Fludarabina      30 mg/m<sup>2</sup>/día EV en 30 minutos, días -7 a -3.  
Melfalán          100 mg/ EV día -2.  
ATG de conejo   10 mg/Kg/12h días -3, -2 y -1.  
(*Fresenius*)

**Bortezomib**

1,3 mg/m<sup>2</sup>/cada dosis en Inyección bolus rápido (3-5 seg).

Administración 2 veces a la semana: días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo.

Ciclos cada 21 días (3 semanas).

Duración del tratamiento: Total de Ciclos: 8 (24 semanas = 6 meses).

## BIBLIOGRAFÍA

1. B Durie, RA Kyle. "Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation". *The Hematology Journal* 2003; 4: 379-398.
2. RA Kyle, JA Child. "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group". *British Journal of Haematology* 2003; 121:749-757.
3. J Bladé, D Samsom. "Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high dose therapy and haematopoietic stem cell transplantation". *British Journal of Haematology* 1998. 102: 1115-1123.
4. FE Davies, PD Forsyth. "The impact of attaining a minimal disease state after high-dose melphalan and autologous transplantation for multiple myeloma". *British Journal of Haematology* 2001; 112:814-819.
5. A Rawstron, FE Davies. "Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation". *Blood* 2002; 100:3095-3100.
6. JL Harousseau, M Attal. "The role of stem cell transplantation in multiple myeloma". *Blood Reviews* 2002; 16:245-253.
7. DH Vesole, A Simic. "Controversy in multiple myeloma transplants: tandem autotransplants and mini-allografts". *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28:725-735.
8. G Tricot, T Spencer. "Predicting long-term (> 5 years) event-free survival in multiple myeloma patients following planned tandem autotransplants". *British Journal of Haematology* 2002; 116. 211-217.
9. B Sirohi, R Powles. "Multiple Myeloma". *The Lancet* 2004; 363: 875-87.
10. N Kröger, G Schilling. "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; 103:4056-4061
11. J Shaughnessy, E Tian . " Prognostic impact of cytogenetic and interphase fluorescence in situ hybridization-defined chromosome 13 deletion in multiple myeloma: early results of total therapy II". *British Journal of Haematology* 2003; 120: 44-52.
12. A Fassas, T Spencer . "Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma". *British Journal of Haematology* 2002; 118:1041-1047.
13. R Fonseca, E Blood "Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma ". *Blood* 2003; 101: 4569-4575.
14. The Myeloma Trialist's Collaborative Group. "Combination chemotherapy versus Melphalan plus Prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6.633 patieents from 27 randomized trials ". *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:3832-3842.

15. RA Kyle. "Chemotherapy in multiple myeloma". Up To Date 2004; vol 12-n°2.
16. CM Segeren, P Sonneveld. "Vincristine, doxorubicin and dexametasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma". British Journal of Haematology 1999; 105:127-130.
17. A Palumbo, S Bringhen . "Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50-70: results of a randomized controlled trial". Blood 2004 ;104:3052-3058.
18. JA Child, GJ Morgan. "High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma". New England Journal of Medicine 2003; 348:1875-1883.
19. DH Vesole, J Crowley. "High-dose melphalan with autotransplantation for refractoru multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phse II trial". Journal of Clinical Oncology 1999; 2173-2179.
20. S Lenhoff, M Hjorth. "Impact on survival of hig-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diangosed multiple myeloma: a population-based study". Blood 2000; 95:7-11.
21. J Bladé, J Esteve. "High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chomotherapy in multiple myeloma in first remission.Results of a non-randomized study from a single intitution". Bone Marrow Transplantation 2000; 26: 845-849.
22. RA Kyle. "hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma". Up To Date 2004; vol 12-n°2.
23. G Barosi, M Boccadoro. "Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)". Haematologica 2004; 89: 717-741.
24. J Bladé. "High-dose therapy in multiple myeloma". Blood 2003; 102:3469-3477.
25. G Tricot, B Barlogie. "Treatment advances in multiple myeloma". British Journal of Haematology 2004; 125: 24-30.
26. T Hahn, JR Wingard. "The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review". Biology of Blood and Marrow Transplantation 2003; 9:4-37.
27. M Attal, JL Harousseau. "A prospective, randomized tiral of autologous bone marow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome". New England Journal of Medicine 1996; 335:91-97.
28. J Bladé, A Sureda. "High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial treatment chemotherapy. Results of a prospective randimized trial from The Spanish Cooperative Group PETHEMA". Blood 2001; 98: 815a.
29. M Attal, JL Harousseau. "Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma". The New England Journal of Medicine 2003; 349:2495-24502.

30. C Morris, S Iacobelli. "Benefit and Timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Study". *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 1674-1681.
31. CM Segeren, P Sonneveld. "Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study". *Blood* 2003; 101: 2144-2151.
32. B Barlogie, S Jagannath. "Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma". *Blood* 1999; 93: 55-65.
33. R Desikan, B Barlogie. "Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities". *Blood* 2000; 95: 4008-4010.
34. AB Fassas, T Spencer. "Cytotoxic chemotherapy following tandem autotransplants in multiple myeloma patients". *British Journal of Haematology* 2002; 119:164-168.
35. M Boccadoro, S Brinchem. "Two dose-intensive melphalan regimens (100mg/m<sup>2</sup> vs 200 mg/m<sup>2</sup>) in multiple myeloma patients". *Blood* 2002;100:431a.
36. RA Kyle, SV Rajkumar. "Multiple Myeloma". *The New England Journal of Medicine* 2004; 351:1860-73.
37. M Cavo, P Tosi. "The 'Bologne 96' clinical trial of single vs double autotransplant for previously untreated multiple myeloma patients". *Blood* 2002; 100: 179a.
38. JP Fernand, JP Marbléau. "Single versus tandem high-dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected or CD34 enriched ABSC: preliminary results of a 'two by two' designed randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma(MM)". *Blood* 2001; 98:815a.
39. P Moreau, T Facon. "Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial". *Blood* 2002; 99:731-735.
40. AA Toor, J Ayers. "Favourable results with single autologous stem cell transplant following conditioning with busulphan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma". *British Journal of Haematology* 2004; 124: 769-776.
41. S Barillé-Nion, B Barlogie. "Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma" *American Society of Hematology. Education Program Book*: 248-278.
42. B Sirohi, R Powles. "The role of autologous transplantation in patients with multiple myeloma aged 65 years and over". *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 533-539.
43. A Badros, B Barlogie. "Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years". *British Journal of Haematology* 2001; 114: 600-607.
44. DE Reece, C Bredeson. "Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 years vs >60 years of age". *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 1135-1143.

45. R Sirohi, R Powles. "Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma". *British Journal of Cancer* 2001; 85: 325-332.
46. A Badros, B Barlogie. "Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure". *British Journal of Haematology* 2001;114: 822-829.
47. B Barlogie, J Shaughnessy. "Treatment of multiple myeloma". *Blood* 2004; 103: 20-32.
48. F Alyea, E Weller. "Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect". *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32:1145-1151.
49. A Anagnostopoulos, A Aleman. "Non-myeloablative reduced-intensity transplantation in multiple myeloma". *Seminars in Oncology* 2004; 31:33-36.
50. S Giralt, A Aleman. "Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma". *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 367-373.
51. H Einsele, HJ Schäfer. "Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning". *British Journal of Haematology* 2003; 121:411-418.
52. N Kröger, R Schwerdtfeger. "Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma". *Blood* 2002; 100:755-760.
53. N Kröger, H Gottfried. "Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality". *Blood* 2002; 100: 3919-3924.
54. DG Maloney, AJ Molina. "Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autograft for the treatment of patients with multiple myeloma". *Blood* 2003; 102: 3447-3454.
55. JR Berenson, JJ Crowley. "Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients". *Blood* 2002; 99:3163-3168.
56. MA Dimopoulos, A Anagnostopoulos. "Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives". *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 4444-4454.
57. JD Cavenagh, H Oakervue. "Thalidomide in multiple myeloma: current status and future prospects". *British Journal of Haematology* 2003; 120:18-26.
58. D Weber, K Rankin. "Thalidomide alone or with dexametasone for previously untreated multiple myeloma". *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 16-19.
59. SV Rajkumar, S Hayman. "Combination therapy with thalidomide plus dexametasone for newly diagnosed myeloma". *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20:4319-4323.
60. CK Lee, B Barlogie. "DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma". *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:2732-2739.
61. TM Moehler, K Neben. "Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy". *Blood* 2001; 98:3846-3848.

62. M Zangari, E Anaissie. "Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy". *Blood* 2001; 98:1614-1615.
63. R García-Sanz, JR González-Porras. "The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma". *Leukemia* 2004; 18:856-863.
64. PG Richardson, B Barlogie. "A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma". *New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
65. PG Richardson, RL Schlossman. "Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma". *Blood* 2002; 100:3063-3067.





