

**Protocolo**

# **MIELOMA MÚLTIPLE 2008**

Actualización de la revisión de 2005

**Hospital Donostia**

37

**MIELOMA MÚLTIPLE 2008**  
**Actualización de la revisión de 2005**

HOSPITAL DONOSTIA  
Osakidetza  
Pº Dr. Beguiristain s/n.  
20014 Donostia-San Sebastián

Julián Marín González

Jefe de Servicio de Hematología  
y profesor titular de la UPV

Diseño y maquetación:  
Unidad de Comunicación

Depósito Legal: SS-668-2009

**MIELOMA MÚLTIPLE 2008**

**Actualización de la revisión**  
**de 2005**



**SUMARIO**

1-Valoración de la respuesta al tratamiento . . . . .

2-Citogenética en el Mieloma Múltiple . . . . .

3-Tratamiento inicial en los candidatos a intensificación con ATPH . . . . .

4-Tratamiento de los pacientes que no son candidatos a intensificación con ATPH .

5-Tratamientos de intensificación con ATPH . . . . .

6-Trasplante Alogénico . . . . .

7-Tratamiento de mantenimiento . . . . .



# 1. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Recientemente se ha introducido la cuantificación de las cadenas ligeras en el suero como método de valoración en aquellos pacientes que no presentan componente M. Se ha definido también un nuevo criterio de respuesta denominado “Muy Buena Remisión Parcial” (MBRP) (1).

Se define la respuesta como “Muy buena remisión parcial” cuando el componente M se detecta por inmunofijación con inmunoelectroforesis negativa o bien cuando hay una reducción en más del 90% de la proteína monoclonal con un componente M en orina menor de 100 mg en 24 horas.

Cuando no es medible el componente M ni en suero ni en orina, se incluye una nueva posibilidad de definir la remisión parcial. Para ello, se introduce la cuantificación de las cadenas libre séricas y se define como Remisión parcial cuando se produce una disminución igual o superior al 50% en la diferencia entre la cantidad de cadenas libres séricas patológicas y las normales.

Igualmente en el caso anterior se define como Progresión, a un incremento superior a 10 mg/100mL en la diferencia señalada.

El resto de los criterios de EBMT recogidos en la revisión anterior han sido mejor definidos recientemente (33).

# 2. CITOGENÉTICA EN EL MIELOMA MULTIPLE

La única diferencia significativa en este apartado es el hecho de que la detección de la delección 13q14 por citogenética convencional tiene una mayor influencia pronóstica negativa que su detección por FISH.

En este sentido, *Fonseca*, en el Programa Educacional de la Reunión de la ASH de 2007, define dos grupos de riesgo de los pacientes (2) (figura 1).

Pacientes de alto riesgo (25%)	Pacientes de riesgo estándar (75%)
-Hipodiploidía por citogenética. -Delección (13q14) por citogenética. -FISH: del(17p53), t(4;14), t(14;16)	Todos los demás casos incluyendo: -Hiperdiploidía -t(11;14) -t(6;14)

### 3. TRATAMIENTO INICIAL EN LOS CANDIDATOS A INTENSIFICACIÓN CON ATPH.

Tras la introducción de la talidomida, el bortezomib y la lenalidomida han surgido numerosos esquemas de quimioterapia que se han aplicado en pacientes de nuevo diagnóstico. A continuación se resumen los resultados de los trabajos y comunicaciones más significativos.

En el año 2006, *Rajkumar* demostró la supervivencia de la combinación de la talidomida con dexametasona sobre la dexametasona, con tasas de respuesta del 63% con talidomida/dexametasona frente a un 41% con dexametasona. La toxicidad grado

3-4 fue también significativamente más alta con talidomida/dexa (45% frente al 21%)

sobre todo por la incidencia de TVP (3).

El mismo autor publicó en 2005 los resultados de la combinación de lenalidomida con dexametasona en 34 pacientes de nuevo diagnóstico. En 31 se obtuvo una respuesta objetiva, un 6% entró en RC y en un 32% se obtuvo MBRP. El 47% de los pacientes tuvieron una toxicidad extrahematológica grado  $\leq$  y no tuvieron problemas para la recogida posterior de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) (4).

El mismo año, *Jagannath* publicó los resultados del bortezomib a dosis de

1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1,4, 8 y 11 de ciclos de 3 semanas, añadiendo dexametasona si no se conseguía una RP tras los dos primeros ciclos (5) .

Tras los dos primeros ciclos y en un grupo de 32 pacientes, obtuvo los siguientes resultados: RC 3%, MBRP 9% y RP 28%. Globalmente las respuestas fueron: RC 6%, MBRP 19% y RP 63%. Entre los acontecimientos adversos mayores de grado 2, presentaron neuropatía en el 31%, estreñimiento en el 28% y mialgias en el 28%. No tuvieron problemas para la recogida posterior de CPSP.

Un grupo cooperativo francés comunicó en 2006 a la reunión de la ASH los resultados de un estudio aleatorizado comparando talidomida/dexa con VAD como primer tratamiento antes de una ATPH con Melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. Antes de la recogida de CPSP, que por otro lado fue similar en ambos grupos, la tasa de MBRP fue del 24,7% con talidomida/dexametasona frente al 7,3% con VAD. Sin embargo, los resultados a los seis meses del ATPH fueron similares en ambos grupos: MBRP 44% con talidomida/dexa frente a 41,7% con VAD. La tasa de TVP fue del 22,8% con talidomida/dexa frente a 7,4% con VAD (6) .

Una comparación similar a la anterior fue publicada por *Cavo* en un estudio caso/control. El colectivo global era de 200 pacientes, 100 recibieron talidomida/dexametasona y 100 VAD como preparación para un ATPH (7). El estudio era retrospectivo y las variables elegidas para hacer similares ambos grupos fueron: edad, estadio clínico, beta-2 microglobulina, tipo de mieloma múltiple, cifra de plaquetas y el porcentaje de infiltración de médula ósea. La tasa global de respuestas fue del 76% con talidomida/dexa frente al 52% con VAD ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en cuanto a la tasa de RC. La aparición de TVP fue del 15% con Talido/dexa frente a un 2% con VAD.

Reec,e en su revisión sobre el tratamiento del mieloma en 2007 (8), recoge 8 estudios que incluyen talidomida y 6 que incluyen bortezomib como tratamiento inicial en ambos casos. No son estudios randomizados (véanse tablas 1 y 2).

Table 2 Thalidomide regimens as part of initial therapy before ASCT.					
Study	N	Regimen	Response Rate (%)		VTE (%)
			CR/nCR	Overall	
<sup>a</sup> Rajkumar et al. 2006 <sup>14</sup>	102	Thal + Dex	—	72	17
Chanan-Khan et al. 2004 <sup>15</sup>	11	VAD + Thal	27	91	12
Hussein et al. 2006 <sup>16</sup>	53	DVdt Doxil + Vincristine + Dex + Low-dose Thal	—	87	25
Hassoun et al. 2006 <sup>17</sup>	45	Doxo + Dex → Thal + Dex	36	84	11
Badros et al. 2005 <sup>18</sup>	57	VDT-PACE	17	83	—
Wang et al. 2005 <sup>19</sup>	36	VTD	19	92	—
Williams et al. 2006 <sup>20</sup>	27	CTD Cyclophosphamide + Thal + Dex	55	96	11
<sup>a</sup> Goldschmidt et al. 2005 <sup>21</sup>	203	TAD Thal + Doxo + Dex	7	80	4-8
CR = complete remission; Dex = dexamethasone; Doxil = pegylated liposomal doxorubicin; Doxo = Doxorubicin; DT-PACE = dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide; V = Velcade™ (bortezomib); VTE = venous thromboembolism.					
<sup>a</sup> One arm of phase III trial.					

Tabla 1.

Table 3 Bortezomib regimens as part of initial therapy before ASCT.				
Study	N	Regimen	CR/nCR Rate (%)	CR + PR Rate (%)
Jagannath et al. 2005 <sup>23</sup>	32	B + / – Dex	25	88
Oakervee et al. 2005 <sup>24</sup>	21	PAD B + Adria + Dex	29	95
Harousseau et al. 2005 <sup>25</sup>	48	B + Dex	21	67
Wang et al. 2005 <sup>19</sup>	36	VTD B + Thal + Dex	19	92
Badros et al. 2005 <sup>18</sup>	57	VDT-PACE	17	83
Orlowski et al. 2006 <sup>26</sup>	55	B + Doxil	16	74
Adria = doxorubicin; B = bortezomib; CR = complete remission; Dex = dexamethasone; Doxil = pegylated liposomal doxorubicin; DT-PACE = dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide; nCR = near CR; PR = partial remission; Thal = thalidomide; V = Velcade™ (bortezomib).				

Tabla 2.

Fonseca en la reunión de ASH de 2007 propone un algoritmo de tratamiento original para este tipo de pacientes. Recomienda lenalidomida y dexametasona a dosis bajas como tratamiento inicial (2).

Hassoun publicó en 2005 los resultados del tratamiento de 45 pacientes con adriamicina y dexametasona (2 o 3 ciclos) y a continuación 2 ciclos de talidomida y dexametasona. La tasa global de respuestas por intención de tratamiento fue: RC 15,5%, RP 49% y MBRP 20%. La tasa de complicaciones tromboembólicas fue del 11% pese a la profilaxis con aspirina. No tuvieron problemas para la recogida posterior de CPSP (9).

En el año 2006 Harousseau publicó los resultados de la administración de 4 ciclos de bortezomib (4 dosis por ciclo) y dexametasona. La tasa global de respuestas fue del 66% con una tasa de RC de 21% y con un 10% de MBRP. Sin problemas para la recogida posterior de CPSP (10).

Es bien conocido el hecho de que la utilización de la talidomida o lenalidomida se asocia a problemas tromboembólicos. Palumbo y otros autores del Grupo Internacional del Mieloma han revisado recientemente el tema (11).

En la tabla 3 tomada de dicho trabajo se recogen los factores de riesgo que se asocian a una trombosis venosa. Como se puede observar, recomiendan en la gran mayoría de los

casos la administración de heparina a dosis de 40mg/día durante los primeros 6 meses de tratamiento.

**Table 4** Risk assessment model for the management of venous thromboembolism in multiple myeloma patients treated with thalidomide or lenalidomide

	Actions
<i>Individual risk factors</i>	
Obesity <sup>a</sup>	If no risk factor or any one risk factor is present: Aspirin 81–325 mg once daily
Previous venous thromboembolism	
Central venous catheter or pacemaker	
<i>Associated disease</i>	
Cardiac disease	If two or more risk factors are present: LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily) Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Chronic renal disease	
Diabetes	
Acute infection	
Immobilization	
<i>Surgery</i>	
General surgery	
Any anesthesia	
Trauma	
<i>Medications</i>	
Erythropoietin	
Blood clotting disorders	
<i>Myeloma-related risk factors</i>	
Diagnosis	
Hyperviscosity	
<i>Myeloma therapy</i>	
High-dose dexamethasone <sup>b</sup>	LMWH (equivalent of enoxaparin 40 mg once daily)
Doxorubicin	Full-dose warfarin (target INR 2–3)
Multiagent chemotherapy	
Abbreviations: INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin.	
<sup>a</sup> Obesity was defined as body mass index $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ .	
<sup>b</sup> $\geq 480 \text{ mg}$ per month.	

Tabla 3.

Recientemente una revisión sobre el tema de *Kyle y Rajkumar* (12) recomienda como tratamiento inicial la combinación de talidomida y dexametasona, recomendación que fue apoyada por la FDA en mayo de 2006.

*Bensinger* en una reciente revisión sobre los nuevos tratamientos del mieloma (13) subraya la importancia de la consecución de la RC para aumentar la supervivencia de los pacientes de mieloma.

En la tabla 4, tomada de dicha revisión se recogen los trabajos ya comentados y algunos más. De los 11 trabajos recogidos 3 son aleatorizados y 2 de ellos ya han sido comentados (3, 6). En el tercer trabajo, *Harousseau* comparó bortezomib y dexametasona con VAD como tratamiento previo al trasplante. En este trabajo, la rama de bortezomib/dex fue superior al VAD tanto antes como después del trasplante (14).

**Table 1.** Doublet Therapy With Bortezomib, Thalidomide, or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Front-Line Multiple Myeloma Treatment

Study/Design	Treatment	CR/CR (%)	≥ VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT ≥ VGPR (%)	Post-SCT ORR	Median CD34+ Cell Collection (x 10 <sup>6</sup> /kg)	Time to Event	Toxicity
Harousseau et al <sup>91</sup> (bortezomib-dexamethasone, IFM, phase III, N = 81, age: 56.5 years)*	4 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12 (cycles 1, 2) ± DCEP (→ ASCT)	20	43	82	78		6.3		Neurologic toxicities, 27% (4% grade 3/4); fever/infection, 14%
Harousseau et al <sup>91</sup> (VAD, N = 82, age: 57.5, years)*	4 × 4-week cycles: vincristine 0.4 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; doxorubicin 9 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; dexamethasone 40 mg days 1-4 (all cycles), days 9-12, 17-20 (cycles 1, 2) ± DCEP (→ ASCT)	9	26	67	55		8.7		Neurologic toxicities, 7%; fever/infection, 17%; grade 3/4: mucositis, 10%; neutropenia, 7%
Harousseau et al <sup>91</sup> (bortezomib-dexamethasone, IFM, phase II, N = 52, median age: 55 years [range, 38-71 years])	4 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12 (cycles 1, 2) → ASCT	21	31	67	55 (CR, 33; VGPR, 21)	90	6.7		Grade ≥ 3: infection, 10%; peripheral neuropathy, 5% (in 50 patients who received study drug)
Jagannath et al <sup>92</sup> (bortezomib + dexamethasone, phase II, N = 49, median age: 59 years [range, 40-84 years])†	6 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg on the day of and day after bortezomib if < PR after 2 cycles or < CR after 4 cycles (→ ASCT)	18	38	88			12.6 (range, 5.1-40.4)	Estimated 2-year OS, 85% (91% in ASCT patients)	Grade ≥ 2: sensory neuropathy, 36%; fatigue, 20%; constipation, 16%; nausea, 12%; neutropenia, 12%
Rosinol et al <sup>93</sup> (bortezomib + dexamethasone, phase II, PETHEMA, N = 40, median age: 54 years [range, 41-65 years])‡	6 × 3/4-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11 (cycles 1, 3, 5); dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (cycles 2, 4, 6) → ASCT	13	23	67	55 (33 CR, 22 VGPR)	88	5.6 (range, 1.5-17.8)		Grade 3 neutropenia, 15%
Rajkumar et al <sup>94</sup> (thalidomide-dexamethasone, ECOG, phase III, N = 103, median age: 65 years [range, 38-83 years])	4 × 4-week cycles: thalidomide 200 mg/d; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (→ ASCT)	4		63			Stem-cell collection successful in 90% of patients in whom it was attempted	TTR, 1.1 months	Grade ≥ 3: thrombosis/embolism, 20%; hyperglycemia, 15%; fatigue, 15%; dyspnea, 11%; neutropenia, 9%; hypocalcemia, confusion, and constipation, all 8%; neuropathy, 7%; muscle weakness, 6%; edema, 6%; pneumonitis/pulmonary infiltrates, 5%
Rajkumar et al <sup>95</sup> (dexamethasone, N = 104, median age: 65 years [range, 38-82 years])	4 × 4-week cycles: dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (→ ASCT)	0		41			Stem-cell collection successful in 90% of patients in whom it was attempted	TTR, 1.1 months	Grade ≥ 3: hyperglycemia, 15%; fatigue, 10%; dyspnea, 10%; muscle weakness, 9%; hyponatremia, 7%; neutropenia, 8%; infection, 5%; insomnia, 5%
Abdelkefi et al <sup>92</sup> (thalidomide-dexamethasone, N = 60, median age: 49 years [range, 33-60 years])	Thalidomide 200 mg daily, 75 days; 3 × 4-week cycles: dexamethasone 20 mg/m <sup>2</sup> days 1-4, 9-12, 17-20 (odd cycles) → ASCT	24§		74§			8		Grade ≥ 3: infection, 12%; constipation, 5%; neuropathy, 5%
Cavo et al <sup>96</sup> (thalidomide-dexamethasone, phase II, N = 71, median age: 56 years [range, 42-65 years])	4 × 4-week cycles: thalidomide 100-200 mg/d; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (odd cycles) → ASCT	8	17	66			7.1		Grade ≥ 3: DVT, 16%; constipation, 14%; fatigue, 10%; infections, 7%; neuropathy, 6%
Weber et al <sup>99</sup> (thalidomide-dexamethasone, N = 40)¶	3 × 4-week cycles: thalidomide 150-400 mg/d; dexamethasone 20 mg/m <sup>2</sup> days 1-4, 9-12, 17-20 (→ ASCT)	16		72			7.7	TTR, 0.7 months	Constipation, 55%; fatigue, 55%; rash/itchy skin, 55%; numbness/tingling, 50%; edema, 35%; tremors, 30%
Rajkumar et al <sup>98</sup> (thalidomide-dexamethasone, phase II, N = 52, median age: 61 years [range, 33-78 years])	4-week cycles: thalidomide 200-400 mg/d; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (odd cycles) → ASCT	0		64			No problems encountered with stem-cell collection		Grade ≥ 3: thrombosis, 12%; constipation, 8%; rash, 6%
Macro et al <sup>97</sup> (thalidomide-dexamethasone, phase III, N = 100, mean age 55 years)	16 weeks: thalidomide 200 mg/d for 3 months; dexamethasone 40 mg days 1-4, weeks 1, 3, 5, 7, 9, 13 (→ ASCT)		35		44				VT/PE, 23%; peripheral neuropathy, 17%

(continued on following page)

**Table 1.** Doublet Therapy With Bortezomib, Thalidomide, or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Front-Line Multiple Myeloma Treatment (continued)

Study/Design	Treatment	CR/nCR (%)	≥ VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT ≥ VGPR (%)	Post-SCT ORR	Median CD34+ Cell Collection (× 10 <sup>7</sup> /kg)	Time to Event	Toxicity
Macro et al <sup>††</sup> (VAD, N = 104, mean age: 56 years)	3 × 4-week cycles: vincristine 0.4 mg days 1-4; doxorubicin 9 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; dexamethasone 40 mg days 1-4 (all cycles), 15-18 cycles 1, 2, → ASCT)		13		42				VT/PE, 8%; peripheral neuropathy, 12%
Rajkumar et al <sup>†‡</sup> , Lacy et al <sup>§</sup> (lenalidomide-dexamethasone, N = 34, phase II, median age: 64 years [range, 32-78 years]) <sup>  </sup>	4 × 4-week cycles: lenalidomide 25 mg days 1-21; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-20 (→ ASCT)	16; non-ASCT, 24%	56; non-ASCT, 43%	91			7.0	Non-ASCT patients (n = 21): 2-year OS, 90%; 2-year PFS, 59%. ASCT patients (n = 13): 2-year OS, 92%; 2-year PFS, 83%	Grade ≥ 3: 55%: fatigue, 21%; neutropenia, 21%; anemia, 6%; lymphopenia, 6%; muscle weakness, 6%; pneumonitis, 6%; skin rash, 6%; anxiety 6%

Abbreviations: CR, complete response; VGPR, very good partial response; DVT, deep vein thrombosis; ASCT, autologous stem-cell transplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; nCR, near CR; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PE, pulmonary embolism; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SCT, stem-cell transplantation; VAD, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; PETHMA, Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna; IFM, InterGroupe Francophone du Myélome; TTR, time to response; VT, venous thromboembolism; DCEP, dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and dislatin.

<sup>†</sup>Updated data presented at 2006 Annual Meeting of the American Society of Hematology.

<sup>††</sup>Follow-up, 26.7 months.

<sup>‡</sup>Updated data presented at 2007 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

<sup>§</sup>Response rates reported on an intent-to-treat basis; pre/post-transplantation status not indicated.

<sup>||</sup>Follow-up, 9 months.

<sup>|||</sup>Follow-up, 21 months.

Tabla 4.

Study/Design	Regimen	CR/nCR (%)	VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT ≥ VGPR (%)	Post-SCT ORR (%)	Median CD34+ Cell Collection (× 10 <sup>6</sup> /kg)	Time to Event	Toxicity
Oakervee et al <sup>10</sup> (Popat et al <sup>25</sup> PAD, phase II, N = 21, median age: 55 years [range, 37-66 years]) <sup>†</sup>	4 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1-4, 8-11, 15-18 (cycle 1); doxorubicin 0.9 mg/m <sup>2</sup> days 1-4 (→ ASCT)	24/29	62	95	81 (CR, 43; nCR, 14)	95	3.75 (range, 1.6-10.4)	PFS, 29 months; 1-year OS, 100%; 2-year OS, 96%	Grade ≥ 3: infection, 19%; shingles, 14%; line infection, 14%; peripheral neuropathy, neutropenia, nausea/vomiting, postural hypotension, atrial fibrillation, and hyperglycemia, all 5%
Popat et al <sup>25,100</sup> (reduced-dose PAD, phase II, N = 20, median age: 61 years [range, 34-65 years]) <sup>†</sup>	4 × 3-week cycles: bortezomib 1.0 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg days 1-4, 8-11, 15-18 (cycle 1); doxorubicin 9 mg/m <sup>2</sup> days 1-4 (→ ASCT)	11/16	42	89	53 (CR, 37; nCR, 5)	89%	5 (range, 2.4-16)	PFS, 24 months; 1-year OS, 96%; 2-year OS, 73%	Grade ≥ 3: liver function test, 15%; psychiatric, 10%; fatigue, thrombocytopenia, neutropenia, and infection, all 5%
Jakubowak et al <sup>102</sup> (VDD, phase II, N = 40, median age: 61 years [range, 39-83 years]) <sup>†</sup>	6 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; liposomal doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> day 4; dexamethasone 40 mg cycle 11/20 mg day of and day after bortezomib (→ ASCT)	43	63	93	75 (CR/nCR, 65)		7.3 (range, 3.2-41.2)	OS, 100%	Grade ≥ 3: fatigue, 10%; pneumonia/infections, 8%; thrombocytopenia, DVT/PE, and hand-foot syndrome, all 6%
Orlowski et al <sup>26</sup> (bortezomib-liposomal doxorubicin, CALGB 10001, phase II, N = 291) <sup>†</sup>	8 × 3-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; liposomal doxorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> day 4 (→ ASCT)	28		79			13.6 (range, 11.2-48.6)		Grade ≥ 3: neutropenia, 16%; fatigue, 16%; thrombocytopenia, 14%; sensory neuropathy, 13%; lymphopenia, 13%; anemia, 9%; hand-foot syndrome, 9%; syncope, 9%; motor neuropathy, dehydration, rash, weight loss, hypotension, diarrhea, nausea, infection, and dyspnea, all 5%
Goldschmidt et al <sup>101</sup> (TAD, HOVON 50/GMAG-HD3, phase III, N = 406, including VAD comparator arm)	4-week cycles: thalidomide 200/400 mg; doxorubicin 9 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; dexamethasone 40 mg days 1-4, 9-12, 17-21 (→ ASCT)	7		80	CR, 19	91			DVT, 8% (without LMWH prophylaxis)
Goldschmidt et al <sup>101</sup> (VAD)	3 × 4-week cycles (→ ASCT)	3		63	CR, 13	88			
Hussein et al <sup>22</sup> (T-DVd, phase II, N = 55, median age: 59 years [range, 51-67 years]) <sup>†</sup>	≥ 6 × 4-week cycles: thalidomide 50-400 mg/d; vincristine 2 mg day 1; liposomal doxorubicin 40 mg/m <sup>2</sup> day 1; dexamethasone 40 mg, days 1-4	36	49	83				PFS, 28.2 months; OS, not reached	Grade ≥ 3 neuropathy, 22%; neutropenia, 14%; pneumonia, 12%; hand-foot syndrome, 8%; fatigue, 6%; thrombocytopenia, 5% (in 105 patients with newly diagnosed and relapsed/refractory myeloma)
Zervas et al <sup>102</sup> (T-DVd, Greek Myeloma Study Group, phase III, N = 200, including comparator arm) <sup>†</sup>	4 × 4-week cycles: vincristine 2 mg day 1; liposomal doxorubicin 40 mg/m <sup>2</sup> day 1; dexamethasone 40 mg days 1-4, 15-18 (cycle 1); thalidomide 200 mg/d (→ ASCT)			81					Constipation, 57%; dizziness/somnolence, 54%; peripheral neuropathy, 46%; neutropenia, 15%; skin rash, 13%; thrombocytopenia, DVT, and edema, all 10%; infections, 5%; hand-foot syndrome, 5%
Zervas et al <sup>102</sup> (DVd)	As above, without thalidomide			66					Peripheral neuropathy, 14%; neutropenia, 13%; constipation, 10%; thrombocytopenia 9%; infections 8%; hand-foot syndrome, 6%; mucositis, 5%
Zervas et al <sup>40</sup> (T-DVd, Greek Myeloma Study Group, phase II, N = 39, median age: 68 years [range, 43-75 years]) <sup>†</sup>	As above, but 4-6 × 4-week cycles (→ ASCT)	CR, 10		74			4 (range, 2.5-6.5)	22-month EFS, 55%; 22-month OS, 74%	Grade ≥ 3 neutropenic infection, 13%; neutropenia, 15%; thrombocytopenia, 15%; constipation, 10%; DVT, 10%; infection without neutropenia, 8%; mucositis, 5%; rash, 5%

(continued on following page)

En la tabla 5, tomada de la revisión de *Bensinger*, se recogen los resultados de 9 trabajos, 3 de ellos aleatorios en los que se incluye el bortezomib o la talidomida en esquemas tipo VAD

**Table 2.** Bortezomib and Thalidomide in VAD-Like Regimens and Combinations With Doxorubicin/Liposomal Doxorubicin in Front-Line Multiple Myeloma Treatment (continued)

Study/Design	Regimen	CR/nCR (%) ≥ VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT ≥ VGPR (%)	Post-SCT ORR (%)	Median CD34+ Cell Collection (< 10 <sup>6</sup> /kg)	Time to Event	Toxicity
Barlogie et al. <sup>103</sup> Shaughnessy et al. <sup>104</sup> (total therapy 2 + thalidomide; phase III, N = 323)¶	Thalidomide 400 mg/d cycle 1, VAD; cycle 2, DCEP; cycle 3, CAD; cycle 4, DCEP (→ ASCT)				CR, 62		6-year EFS, 48%; 6-year OS, 63%; postrelapse OS, 4.3 months	Grade ≥ 3: neutropenia, 90%; thromboembolism, 24%; peripheral neuropathy, 19%; tremor, 10%; syncope, 9%; bowel obstruction, 9% (induction therapy only)
Barlogie et al. <sup>103</sup> Shaughnessy et al. <sup>104</sup> (without thalidomide, N = 345)¶	As above, without thalidomide				CR, 43		6-year EFS, 38%; 6-year OS, 58%; postrelapse OS, 5.3 months	Grade ≥ 3: neutropenia, 86%; thromboembolism, 12%; peripheral neuropathy, 12%; bowel obstruction, 6% (induction therapy only)

NOTE: No data were available on lenalidomide in these regimens in the front-line setting.

Abbreviations: ASCT, autologous stem-cell transplantation; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; CR, complete response; DCEP, dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin; DVT, deep-vein thrombosis; EFS, event-free survival; HOVON, Hemato-Oncology Cooperative Group; GMMG-HD3, German-speaking Myeloma-Multicenter Group; LMWH, low molecular weight heparin; nCR, near CR; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PAD, bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone; PE, pulmonary embolism; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SAE, serious adverse event; SCT, stem-cell transplantation; TAD, thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone; T-DVD, thalidomide, liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; VDD, bortezomib, liposomal doxorubicin, and dexamethasone; VGPR, very good partial response.

\*Updated data presented at the 2007 International Myeloma Workshop.

†Updated data presented at 2006 Annual Meeting of the American Society of Hematology.

‡Follow-up, 15.7 months.

§Follow-up, 10 months.

¶Follow-up, 50 months.

||Follow-up, 10 months.

#Follow-up, 53 months.

Tabla 5.

El primer estudio aleatorizado corresponde a un grupo alemán que comparó el TAD (talidomida en lugar de vincristina) con el VAD antes del ATPH en un grupo de 406 pacientes (15). La tasa global de respuestas y de RC, fueron del 80% y 7% con TAD frente a un 63% y 3% con VAD. Tras el trasplante las diferencias fueron menos aparentes: 91% y 19% con TAD frente a 88% y 13% con VAD.

El Grupo Griego del Mieloma valoró en 200 pacientes la eficacia de la adición de talidomida a la combinación de vincristina, doxorubicina liposomal y dexametasona: la tasa global de respuestas fue del 66% sin talidomida y del 81% con talidomida con el consiguiente aumento de toxicidad (16).

El grupo de Arkansas estudió la eficacia de la adición de la talidomida a su esquema "Total therapy II" (17). Se añadió la talidomida durante el tratamiento que incluye una inducción, una consolidación con doble autotrasplante y con tratamiento de mantenimiento. La tasa de RC fue superior con talidomida (62% frente a 43%) y la SLE también fue significativamente mejor (48% frente a 38%) sin existir diferencias en cuanto a la supervivencia. La talidomida tuvo que suspenderse a los 2 años en el 30% de los pacientes y en 60% a los 4 años. La tasa de TVP aumentó de un 17% a un 30% en la inducción ( $p < 0,001$ ) y no disminuyó al utilizar heparina a dosis bajas. Se produjeron síncope por bradicardia sinusal en el 12% de los pacientes con talidomida frente al 4% en el grupo control. También fueron significativamente más frecuentes en el grupo de la talidomida: el temblor, la polineuropatía y la obstrucción intestinal. La edad influyó claramente en la aparición de la polineuropatía periférica: el 41% de los pacientes mayores de 65 años la presentaron frente al 17% del grupo control ( $p < 0,001$ ). La mortalidad fue similar en ambos grupos.

La incidencia de respuestas y la supervivencia tras la recaída fueron superiores en el grupo que no había recibido talidomida.

En la tabla 6 -tabla 3 de la revisión de *Bensinger* (13)- se recogen 4 trabajos que incluyeron bortezomib, talidomida, dexametasona con o sin otros citostáticos y 1 trabajo que incluye bortezomib, dexametasona y lenalidomida. Los resultados son muy buenos si bien no están exentos de toxicidad y los estudios no son randomizados.

Table 3. Therapy With Combinations Containing Bortezomib and Thalidomide or Lenalidomide in Front-Line Multiple Myeloma Treatment

Study	Regimen	CR/nCR (%)	≥ VGPR (%)	ORR (CR + PR, %)	Post-SCT ≥ VGPR (%)	Post-SCT ORR (%)	Median CD34+ Cell Collection (× 10 <sup>6</sup> /kg)	Time to Event	Toxicity
Wang et al <sup>82</sup> (VTD, N = 38, median age: 61 years)	1-3 × 4-week cycles: bortezomib 1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; thalidomide 100-200 mg/d, dexamethasone 20 mg/m <sup>2</sup> days 1-4, 9-12, 17-20 (→ ASCT)	CR, 16		87	37	95			Grade ≥ 2: myelosuppression, 11%; neuropathy, 5%; DVT/PE, 5%
Badros et al <sup>79</sup> (VTD-PACE, phase I, N = 12, median age: 58 years [range, 42-70 years]) <sup>*</sup>	2 × 6-week cycles: bortezomib 0.7-1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, dexamethasone 40 mg days 1-4, thalidomide 100-200 mg days 1-8; cisplatin 10 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; doxorubicin 10 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; cyclophosphamide 400 mg/m <sup>2</sup> days 1-4; etoposide 40 mg/m <sup>2</sup> days 1-4 (→ ASCT)	17 (CR, 8)		83	75 (CR, 25; nCR, 50)	100	8-21		Grade ≥ 3: neutropenia, 100%; thrombocytopenia, 58%; anemia, 42%; neutropenic fever, 25%; infection, 25%; thrombosis, 17%; hyperglycemia, 17%; syncope, 8%
Barlogie et al <sup>105</sup> (TT3 incorporating VTD-PACE, phase II, N = 303, median age: 59 years, age ≥ 65 years: 28%) <sup>*</sup>	2 × 4-week cycles: bortezomib 1.0 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 40 mg; thalidomide 200 mg; cisplatin 10 mg/m <sup>2</sup> ; doxorubicin 10 mg/m <sup>2</sup> ; cyclophosphamide 400 mg/m <sup>2</sup> ; etoposide 40 mg/m <sup>2</sup> ; all days 4-7 (cycle 1), days 1-4 (cycle 2; → ASCT)		28-95		95-100		28 (range, 2-120); 87% collected at least 20	2-year EFS: 84%; 2-year OS: 86%	Grade ≥ 2: peripheral neuropathy, 14%; thromboembolism, 11%; constipation, 5% (induction only)
Richardson et al <sup>86</sup> †	8 × 3-week cycles: bortezomib 1.0/1.3 mg/m <sup>2</sup> days 1, 4, 8, 11; dexamethasone 20/40 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12; lenalidomide 15-25 mg days 1-14 (→ ASCT)	20		87					Grade 4 thrombocytopenia, (5%); grade 3 hypophosphatemia, infections, and elevated ALT, all 14%; anemia and prolonged QTc interval, all 9%; dizziness, DVT, elevated creatinine, haemolytic anemia, hyperglycemia, insomnia, mental status change, and thrombocytopenia, all 5%

Abbreviations: ASCT, autologous stem-cell transplantation; CR, complete response; DVT, deep vein thrombosis; EFS, event-free survival; nCR, near CR; PE, pulmonary embolism; PR, partial response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; SCT, stem-cell transplantation; TT3, Total Therapy 3; VTD-PACE, bortezomib, dexamethasone, thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide; VTD, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone; VGPR, very good partial response.

<sup>\*</sup>Follow-up, 20 months.

<sup>†</sup>Updated data presented at the 2007 International Myeloma Workshop.

Tabla 6.

J San Miguel en una reciente revisión (18) recoge en una tabla (véase tabla 7) tres estudios randomizados con y sin talidomida. Los dos primeros ya han sido comentados (3 )(16). En todos ellos la adición de talidomida mejora los resultados.

Table 1. Response Obtained With Induction Treatments Based on Novel Agents for Standard Risk and Transplant Candidate Patients			
Regimen	No. of Patients	Response (%)	
		PR or Better	CR + nCR
Thal and Dex v Dex <sup>4</sup>	470	63 v 46	7.7 v 2.6
Thal and Dex v VAD <sup>15</sup>	200	65 v 47	
TAD v VAD <sup>5</sup>	400	80 v 63	7 v 3
Thal + VAD v VAD <sup>8</sup>	230	81 v 66	
Bortezomib and Dex v VAD <sup>7</sup>	161	80 v 63	21 v 8
Bortezomib and TD v TD <sup>8</sup>	256	93 v 80	36 v 9
Bortezomib and Dex <sup>9</sup>	40	60	13
Bortezomib and Dex <sup>10</sup>	40	65	13
Bortezomib, Dex, and Dox <sup>12</sup>	41	95	24
Bortezomib, Dex, and doxil <sup>13</sup>	36	89	32
Bortezomib and doxil <sup>11</sup>	63	79	28
Bortezomib, Dex, and Thal <sup>14</sup>	38	92	18
Len and Dex <sup>16</sup>	34	91	18

Abbreviations: PR, partial response; CR, complete response; nCR, near CR (positive immunofixation but negative electrophoresis); Thal, thalidomide; Dex, dexamethasone; VAD, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; TAD, thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone; TD, thalidomide and dexamethasone; Dox, doxorubicin; Len, lenalidomide.

Tabla 7.

En cuanto a las combinaciones de velcade, la revisión anterior recoge el trabajo aleatorizado de Harousseau ya comentado (14) y otro estudio aleatorizado comparando velcade/talidomida/dexametasona (19) con talidomida/dexametasona, con mejores resultados con la tres medicaciones. Cita también varios estudios con menor número de pacientes y sin randomizar.

San Miguel (18) comenta que el VAD debe de ser sustituido por las nuevas combinaciones, de las que posiblemente la combinación talidomida/dexametasona no sea la óptima.

Para terminar, en las tablas 8 y 9 he comparado los resultados de los trabajos aleatorizados. La tabla 8 recoge los resultados de los nuevos tratamientos y la tabla 9 los resultados postrasplante. Las comparaciones son difíciles porque los criterios de respuesta no son idénticos en los diferentes trabajos, los datos demográficos son incompletos en la mayoría de los trabajos y en la mayoría no se suministran datos del seguimiento de los pacientes.

Autor	Criterios de respuesta	Nº	TTo	Edad	D y S %	Creat >2	Casi RC %	RC %	RP %	MBRP %
Cavo (7)	EBMT + MBRP	200	T/Dexa VAD	54 54	II+III 88 II+III 88	-	3 &* 88 5	10 &* 8	57 &* 38	6 &* 1
Rajkumar (3)	ECOG	207	T/Dexa DEXA	65 65	-	3% 7%	-	4 0	62 & 41	-
Macro (6)	-	204	T/Dexa VAD	55 56	III 88 III 85	0%0%	-	-	-	34& 12
Harousseau (14)	IFM	208	V/Dexa VAD	-	-	-	22 9	&	>89 >71	>50& >24
Goldschmidt (15)	-	406	T/AD VAD	-	-	-	-	7 3	73 & 60	-
Zervas (16)	EBMT	160	T/DoVD DoVD	-	-	-	-	81 & 66	-	-
Cavo (19)	EBMT	187	VeTD TD	-	-	-	38 7	&	-	60& 25
Lokhorst (20)	EBMT	402	T/AD VAD	57 56	III 82 III 81	13 14	-	72 & 64	-	-

Tabla 8.- MBRP:muy buena remisión parcial; A:adriamicina; D:dexametasona; Do: doxil; T:talidomida; V:vincristina;; Ve:velcade; &: significación estadística. &\*: significación estadística de la tasa global de respuestas.

Autor	Nº	TTO	RP %	MBRP %	Casi RC %	RC %
Macro (6)	204	T/Dexa VAD	-	44 42	-	-
Harousseau (14)	208	Ve/Dexa VAD	>87 >88	>66 & >50	38 28	-
Goldschmidt (15)	406	TAD VAD	72 75	-	-	19 13
Lokhorst (20)	402	TAD VAD	13 14	49 & (+RC) 32	-	16 11
Barlogie (17)	668	TT/T TT	-	-	-	62 & 43

Tabla 9.- .- MBRP: muy buena remisión parcial; A: adriamicina; D: dexametasona; T: talidomida; TT: "total therapy" V:vincristina; Ve:velcade. &:significación estadística.

## CONCLUSIONES y COMENTARIOS.-

- Dificultades en la comparación de los estudios
  - Criterios de valoración de respuesta diferentes
  - Datos demográficos insuficientes
  - Ausencia en algunos de criterios de inclusión
- La adición de talidomida o Velcade aumenta las respuestas.
- La eficacia es menor tras el TPH.

## 4. TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE NO SON CANDIDATOS A INTENSIFICACIÓN CON ATPH.

Palumbo, en 2006, comparó la combinación clásica de melfalán/prednisona con el mismo esquema añadiendo talidomida a dosis de 100 mg/día desde el inicio del tratamiento hasta la recaída o progresión (21). Los pacientes que recibieron talidomida tuvieron una significativa mayor tasa de respuestas: RC+RP 76% frente al 47,6% (RC 15,5% frente a 2,4%). Tras una mediana de seguimiento de 18 y 15 meses, la SLE fue del 54% con melfalan, prednisona, talidomida y del 27% con melfalan/prednisona.

La supervivencia global a los 3 años fue del 80% con MPT y del 64% con MP (p 0,19). Los acontecimientos adversos grado 3 / 4 fueron del 48% con talidomida y del 25% sin la misma. La adición de enoxaparina disminuyó la tasa de TVP del 20% al 3%. La mediana de duración del tratamiento con talidomida fue de 8 meses.

En la misma revista anterior, en el año 2007, el grupo francés comparó el esquema melfalán/prednisona con el mismo esquema añadiendo talidomida a 400 mg/día durante los doce ciclos de melfalán/prednisona y una tercera línea constituida por dos ciclos de VAD, movilización y aféresis de CPSP y dos intensificaciones con melfalán a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> (22). La tasa de RC fue de 2% con MP, 13% con MPT y 18% tras 2 intensificaciones con melfalán 100, MBRP+RP: 7%, 47% y 43% respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 51,2 meses, las medianas de supervivencia para los tres grupos fueron: 33,2 meses (MP), 51,6 meses (MPT) y 38,3 meses (Mel 100 x2). La supervivencia fue significativamente mejor con MPT que con los otros tratamientos.

La mediana de duración del tratamiento con talidomida fue de 11 meses. El 45% de los pacientes que recibieron talidomida lo suspendieron prematuramente por toxicidad. Ocurrió toxicidad extrahematológica grado 3 o superior en el 16% con MP, 42% con MPT y en el 58% con doble MEL-100.

MV Mateos publicó en 2006 los resultados del tratamiento de 60 pacientes de edad avanzada con melfalán, prednisona y bortezomib (8 dosis por ciclo los cuatro primeros y 4 dosis por ciclo los 5 siguientes) (23). La tasa de RC fue del 32% (según los criterios de respuesta de EBMT) y la tasa de RC+RP del 89%. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la SLE fue del 83% y la supervivencia proyectada a los 2 años del 86%. En el 23% de los pacientes se redujo la dosis de bortezomib y se interrumpió su administración en el 13%. La toxicidad digestiva y neurológica (polineuropatía) fueron las principales toxicidades extrahematológicas.

Recientemente han sido actualizados los resultados en cuanto al seguimiento de estudio anterior (24). Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, las medianas de tiempo hasta la progresión y SLE son de 20 y 25 meses respectivamente y la supervivencia proyectada a los 3 años del 85%.

La guía americana de la NCCN (25) recomienda en este grupo de pacientes la utilización del esquema melfalán-prednisona- talidomida basándose en los resultados del grupo francés (22).

La revisión de *Reece* no añade datos nuevos a lo ya comentado (8). Señala que ante los resultados del grupo francés se puede cuestionar la utilidad de la intensificación con melfalán a 100 mg/m<sup>2</sup> en personas de edad avanzada.

*Fonseca* en el programa educacional de la reunión de la ASH del 2007 considera también a la combinación de melfalán-prednisona-talidomida del grupo francés como el tratamiento estándar en este grupo de pacientes (2).

Kyle en su reciente revisión (12) cita los tres trabajos anteriores y cita un trabajo de Palumbo con muy buenos resultados en el que combina melfalán, prednisona y lenalidomida (26). Añade que actualmente se está realizando un estudio cooperativo en el ECOG entre melfalán-prednisona-talidomida y melfalán-prednisona-lenalidomida.

En la reunión de la ASH de 2007 se presentaron los resultados de un amplio estudio cooperativo aleatorizado entre la combinación melfalán-prednisona-bortezomib con el esquema de Mateos y el esquema clásico de melfalán-prednisona (27). El número global de pacientes aleatorizados fue de 682, con una mediana de edad de 71 años. La tasa de RC con MPV fue del 30% frente al 4% con MP. La tasa de RP y de respuestas globales fueron del 40% frente al 31% y del 71% frente al 35%.

Tras una mediana de seguimiento de 16,2 meses, se produjeron diferencias estadísticamente significativas a favor del MPV en el tiempo hasta la progresión y en la SLP y la Supervivencia.

En las tablas 10 y 11 he comparado los resultados entre los diferentes trabajos con las mismas dificultades que en las tablas del apartado anterior.

Autor	Nº	TTO	Edad	D y S Estadio III %	IPI 3 %	Creat>2 %
Palumbo (21)	255	MPT MP	72 72	58% 59%	- -	11 12
Mateos (23) (24)	60	MPVe	75	-	17	0
Facon (22)	447	MPT MEL100 MP	65-75	90 94 91	29 35 30	9 13 7
Palumbo (26)	53	MPL	71	32	-	0
San Miguel (27)	682	MPVe MP	71 71	- -	35 34	6 (ac<30) 5 (ac<30)

Tabla 10.- D-S: Durie y Salmon; L: lenalidomida; M: melfalán; P:prednisona; T: talidomida; Ve: velcade; IPI: índice pronóstico internacional.

Autor	TTO	RP %	MBRP %	Casi RC %	RC %	SLE (2 años)	S (3 años)	MS (meses)
Palumbo (21)	MPT MP	60,4 45,2	- -	12,4 4,8	15 2,4	54 & 27	80 64	16
Mateos (23) (24)	MPVe	45	-	11	32	58	85	26
Facon (22)	MPT MF100 MP	>75 >65 >35	>47 >43 >7	- - -	13 18 2	60 & 40 37	68 & 50 48	51,5
Palumbo (26)	MPL	39	26,8	-	17	80	88	14,6
San Miguel (27)	MPVe MP	40 31	10 5	- -	30 4	- -	89& 69	16,3

Tabla 11.- L: lenalidomida; M: melfalán; MBRP: muy buena remisión parcial; MS: mediana de seguimiento; P:prednisona; S: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad;T: talidomida; Ve: velcade; &: significación estadística.

En la Tabla 12 he comparado las características efectos secundarios y toxicidad de los tres esquemas que se han demostrado mas eficaces en este grupo de pacientes.

	S. Miguel(27)	Palumbo(21)	Facon(22)
Complejidad	xxx	x	x
Duración (meses)	54 semanas	24 semanas	72 semanas
Trombosis	1%	12%, 3%	12%
Polineuropatía	14%	8%	6%
Neumonía	7%	5%	7%
Estreñimiento	1%	6%	10%
Diarreas	8%	no	no
No terminan el tto	15%	17%/9%	-
Mortalidad tóxica	-	8%	0
Duración talidomida	-	8 meses	11 meses

Tabla 12.

Como se puede observar los esquemas de Palumbo y Facon son mas sencillos que el esquema de San Miguel, la incidencia de trombosis es mas alta cuando se utiliza Talidomida (la enoxaparina reduce esta incidencia), la polineuropatía es mas frecuente con velcade, el estreñimiento se presenta con la talidomida y las diarreas con el velcade.

**COMENTARIOS y CONCLUSIONES.**

- Clara mejoría de los resultados al añadir talidomida o velcade al MP.
- Mayor tasa de RC con MPVe.
- Seguimiento valorable con MPT.
- Resultados similares en cuanto a la S.
- Las series de pacientes tratadas con MPT incluyen mas pacientes con I. Renal

## 5. TRATAMIENTOS DE INTENSIFICACIÓN CON ATPH EN EL MIELOMA MÚLTIPLE.

Pocas son las novedades que se han producido en este apartado. Un hecho interesante a tener en cuenta, es el de la superioridad de la combinación melfalán-prednisona-talidomida del grupo francés IFM sobre el doble trasplante con melfalán a 100 mg/m<sup>2</sup> que ya hemos comentado (22).

El tratamiento con intensificación con ATPH sigue siendo una recomendación grado 1 (consenso uniforme y alto nivel de evidencia) por la guía del NCCN (25). Dicha guía también sigue manteniendo la indicación en los pacientes que no responden o progresan tras el tratamiento inicial. Así mismo mantiene la indicación de un segundo ATPH solo en los pacientes que presentan una RP tras el primer trasplante.

Attal en 2007 (28) recuerda el hecho de que la utilización de melfalán a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> se asoció siempre a mejores resultados, con aumento de la supervivencia en comparación con la radioterapia o el busulfán.

En cuanto a los factores pronósticos que influyeron en el resultado del ATPH, comenta un estudio de 2007 en el que un análisis multivariable de unos 700 pacientes identificó como factores pronósticos negativos e independientes la t(4;14), la del(17p) y la tasa elevada de beta-2-microglobulina (29). También comenta una prometedora propuesta de acondicionamiento añadiendo bortezomib al melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>.

Tras comentar los resultados de Facon (22) desaconseja la utilización del ATPH en los pacientes mayores de 65 años.

*J San Miguel* en su reciente revisión (18) sigue manteniendo la indicación del ATPH tras la inducción de los nuevos tratamientos, por considerar ambos complementarios.

*Kyle* tampoco añade novedades en la indicación del ATPH (12).

*Bensinger* comenta cómo algunos de los tratamientos con las nuevas medicaciones pueden mejorar los resultados del ATPH y quizá, algunos mejor que otros (13). Añade también que quizás los pacientes que entre en RC con los tratamientos iniciales no deban recibir una intensificación con ATPH. En este sentido comenta el hecho de que la obtención de la RC aumenta la supervivencia independientemente del momento en que se obtenga, al menos en estudios retrospectivos.

## 6. TRASPLANTE ALOGÉNICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

La guía americana de la NCCN admite la realización de trasplantes alogénicos como tratamiento de rescate en los pacientes que progresan tras un ATPH y siempre en el curso de ensayos clínicos (25).

En 2006 el Grupo Francés del Mieloma, publicó un interesante trabajo aleatorizado para valorar la eficacia del trasplante alogénico. Según el mismo, aquellos pacientes que habí-

an recibido tratamiento con VAD y MEL-200, que el diagnóstico tenían una tasa elevada de beta-2-microglobulina y una del(13q14) por FISH eran distribuídos al azar entre recibir un 2º ATPH con MEL-200 o un trasplante alogénico con fludarabina 125 mg/m2 y busulfán 4 mg/Kg (30).

El número global de pacientes fue de 284 y tras un análisis por intención de tratamiento, no hubo diferencias entre los dos grupos. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, las medianas de SLE fueron de 35 y 31,7 meses con una tendencia a mayor supervivencia en el grupo del doble autotrasplante (47,2 frente a 35 meses, p=0,07).

En contraposición al trabajo anterior, se ha publicado recientemente un trabajo italiano con resultados favorables para el trasplante alogénico (31). A diferencia del anterior, en este estudio se valoró la eficacia del trasplante alogénico en todos los pacientes.

7. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

La novedad surgida ha sido la introducción de la talidomida como tratamiento de mantenimiento.

El grupo francés aleatorizó los pacientes tras el doble ATPH entre mantenimiento con talidomida y pamidronato o solamente pamidronato (32). Los resultados demostraron un aumento de la SLE y de la supervivencia en el grupo de la talidomida, si bien tuvieron problemas con la toxicidad neurológica de la misma.

En el estudio de *Barlogie* que ya ha sido comentado (17), la adición de la talidomida durante toda la terapia aumentaba las respuestas y la SLE, no así la supervivencia global.

En opinión de *San Miguel* (18) el tratamiento de mantenimiento con talidomida solo estaría justificado en los pacientes que no entran en RC tras el ATPH. Si al introducirla no se produjera respuesta, no sería lógico mantenerla más de un año por los problemas de toxicidad y por la creación de resistencias.

Por último, en las tablas 13 y 14 he recogido los criterios de inclusión de los diferentes trabajos.

Número de Cita	Criterios de inclusión
3	Hb:>7grs. Plts>50.000. Grns:>1000. Creat<3. Secretores
4	Hb:>8.. Plts>:100.000. Grns.:1500. Creat.<2,5. Secretores.
5	Hb:>8.Grns:>500. plts.:>50.000 (30.000). Aclar. Creat.:>20. Miden cadenas ligeras libres.
9	Grns:>1000. Plts.>100.000.Ecocardio.: FE>50%.
10	Grns.:>1000. Plts.:>30.000 Secretores. Creat.:>2,2.
6,14 15,16 19,20 27	No especificados.(Comunicaciones)

Tabla 13.

Número de Cita	Criterios de inclusión
17,21,22	Incluyen pacientes con insuficiencia renal. La cita "17" incluye pacientes en hemodialisis. La "22" con creatinina <5.
23, 24	Hb.: >8grs. Grns.:>1000.Creat.<2. Calcio<14. Secretores.
26	Grns.:1.500. Plts.: 75.000. Calcio<14. Secretores. Aclaramiento de Creatinina >20.

Tabla 14.

## MIELOMA MÚLTIPLE PROTOCOLO 2008

Utilizaremos como criterios de diagnóstico de valoración de respuesta y de seguimiento los criterios del EBMT modificados en 2006 (33).

### Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple que precise tratamiento sistémico:

Presencia de un componente-M <sup>(a)</sup> en suero y/o orina más células clonales en la médula ósea y/o plasmocitoma clonal documentado.

MAS uno o más de los siguientes: <sup>(b)</sup>

- Elevación del calcio sérico (>11,5 mg/dL) (>2,65 mmol/l)
- Insuficiencia renal (creatinina >2mg/dL) (>177 mcmol/l)
- Anemia (hemoglobina < 10gr/dL o 2g/dL menor del valor normal) (*hemoglobina <12,5 mmol/l o 1,25 mmol/l menor del valor normal*)
- Afectación ósea (lesiones líticas u osteopenia)

<sup>(a)</sup> En pacientes con componente-M no detectable, un ratio anormal de FLC (cadenas ligeras libres) en suero, puede sustituir y satisfacer este criterio.

- Para pacientes, sin componente-M en suero ni orina y con un ratio FLC en suero normal, la médula ósea debe tener > 10% de células plasmáticas clonales; estos casos se etiquetarán como Mieloma no secretor.

- Los pacientes con amiloidosis probada por biopsia y/o enfermedad por deposición sistémica de cadenas ligeras (LCDD) deben clasificarse como "mieloma con amiloidosis documentado" o "mieloma con LCDD documentado" respectivamente, si tienen > 30% de células plasmáticas y/o afectación ósea en relación con el mieloma.

<sup>(b)</sup> Deben atribuirse al trastorno subyacente de células plasmáticas.

## Remisión Completa y otras categorías de respuesta

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta <sup>(a)</sup>
sRC (RC estricta)	RC como está definida abajo más: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio FLC normal y</li> <li>- Ausencia de células clonales en médula ósea <sup>(b)</sup> por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia <sup>(c)</sup></li> </ul>
RC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmunofijación negativa en suero y orina y</li> <li>- Desaparición de cualquier plasmocitoma en tejido blando y <math>\leq 5\%</math> de células plasmáticas en médula ósea <sup>(b)</sup></li> </ul>
VGPR (MBRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteína-M sérica y urinaria detectable por inmunofijación pero no por electroforesis o</li> <li>- Reducción del 90% o más en la proteína-M sérica más nivel de proteína-M urinaria <math>&lt;100</math> mg/24h</li> </ul>
RP	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 50\%</math> de reducción de la proteína-M sérica y reducción en la proteína-M urinaria de 24 horas <math>&gt; 90\%</math> o <math>&lt; 200</math>mg/24h.</li> <li>- Si la proteína-M en suero y orina no es medible, se precisa una reducción <math>&gt; 50\%</math> en la diferencia entre los niveles de FLC afectada y no afectada.</li> <li>- Si la proteína-M en suero y orina no es medible y el test FLC tampoco es medible, reducción <math>&gt;50\%</math> en el contejo de las células plasmática, siempre que el porcentaje de células plasmáticas basales sea <math>&gt;30\%</math>.</li> <li>- Reducción en <math>&gt;50\%</math> del tamaño basal de los plasmocitomas, si los hay al diagnóstico.</li> </ul>
EE (enfermedad estable) <sup>(d)</sup>	No reúne criterios de RC, RP ni MBRP o enfermedad progresiva.

<sup>(a)</sup>Todas las categorías de respuesta requieren 2 determinaciones consecutivas hechas en cualquier momento antes del inicio de cualquier tratamiento nuevo; en todas las categorías también se requiere no evidencia de lesiones óseas progresivas o nuevas si se hubiesen realizado estudios radiológicos. Los estudios radiológicos no son necesarios para satisfacer estos requisitos de respuesta.

<sup>(b)</sup>No se precisa la biopsia repetida de médula ósea para la confirmación

<sup>(c)</sup>La presencia/ausencia de células clonales se basa en el ratio kappa/lambda. Un ratio anormal kappa/lambda por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un contejo mínimo de 100 células. Un ratio anormal kappa/lambda reflejando la presencia de una clona anormal es  $k/\lambda$  de  $>4:1$  o  $<1:2$ .

<sup>(d)</sup>No se recomienda su uso como indicador de respuesta.

**Progresión de la enfermedad y recaída.**

Subcategoría de recaída	Criterios de recaída
Enfermedad progresiva <sup>(a)</sup>	Requiere uno o más de los siguientes: Incremento $\geq 25\%$ con respecto al basal en: - Componente-M sérico y/o ( el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5\text{g/dL}$ ) (b) - Componente-M urinario y/o (el incremento absoluto debe ser $\geq 200\text{mg/24h}$ ) - Incremento en la diferencia de FLC afectada/no afectada. El incremento absoluto debe ser $>10\text{mg/dL}$ (solamente en los casos de componente-M sérico y urinario no medible) - Plasmocitosis medular: el % absoluto debe ser $\geq 10\%$ (c) - Desarrollo claro de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejido blando o incremento claro en el tamaño de lesiones óseas o plasmocitomas previos. - Hipercalcemia (Ca corregido en suero $>11,5\text{mg/dL}$ solamente atribuible a la proliferación plasmocelular
Recaída clínica <sup>(a)</sup>	Requiere uno o más de los siguientes: - Aparición de nuevos plasmocitomas blandos o lesiones óseas. - Aumento claro en el tamaño de los plasmocitomas o lesiones líticas previas. Un aumento claro se define como un incremento del 50% (y como mínimo 1cm) medido de forma seriada por la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión medible. - Hipercalcemia ( $>11,5 \text{ mg/dL}$ ) - Descenso en los niveles de hemoglobina de $\geq 2\text{g/dL}$ - Incremento en la creatinina $\geq 2\text{mg/dL}$
Recaída de RC <sup>(a)</sup>	Uno o más de los siguientes: - Reparición de la proteína-M sérica o urinaria por inmunofijación o electroforesis. - Aumento de la plasmocitosis medular $> 5\%$ - Aparición de cualquier signo de progresión (p.e.: nuevos plasmocitomas, lesiones líticas o hipercalcemia.

<sup>(a)</sup>Todas las categorías de recaída requieren dos evaluaciones consecutivas hechas en cualquier momento antes de la clasificación como recaída o progresión y/o la instauración de nuevo tratamiento.

<sup>(b)</sup>Para "enfermedad progresiva", incrementos en el componente-M sérico  $>1\text{g/dL}$  son suficientes para definir recaída si el componente-M basal es  $\geq 5\text{g/dL}$ .

<sup>(c)</sup>En "recaída de RC" la plasmocitosis medular tiene un corte de 5% frente a un 10% que tienen las otras categorías de recaída.

- La categoría "recaída clínica" incluye una serie de indicadores directos de incremento de la enfermedad y/o daño de órgano diana (datos CRAB). No se usa como cálculo de tiempo a la progresión o supervivencia libre de progresión, pero se cita aquí como algo que puede ser recogido de forma opcional o para uso en la práctica clínica.
- La categoría "enfermedad progresiva" se usa para el cálculo del tiempo a la progresión y la supervivencia libre de progresión (SLP), y abarca a todos los pacientes, incluidos los que están en RC. Es el método recomendado para publicar ensayos clínicos.
- La categoría "recaída de RC" solamente se usa cuando el objetivo del estudio es la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y solamente incluye a aquellos pacientes que hayan conseguido la RC. Este parámetro de la supervivencia libre de enfermedad tiene poca aplicación en el mieloma.

## PLAN TERAPÉUTICO

### Pacientes menores de 65 años.-

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo.

Dexametasona 40 mg días 1-4 y 9-12 de cada ciclo

4 ciclos cada 3 semanas

Tras de la movilización y recogida de cpsp (para 2 ATPH) realizaremos un ATPH con Melfalan 200mg/m<sup>2</sup>. Si se produce RC vigilarémos al paciente sin mas tratamiento. Si se produce RP realizaremos tratamiento de mantenimiento con Talidomida 200 mg.

### Pacientes de 65-75 años.-

Melfalan 0,25 mg/kg días 1-4

Prednisona 2mg/kg días 1-4

Talidomida dosis máxima de 400mg hasta el día 4 del último ciclo.

12 ciclos cada 6 semanas

Enoxaparina 40 mg/24h.

### Pacientes mayores de 75 años.

MF 0,20 mg/kg días 1-4

Pred 2mg/kg días 1-4

Talidomida 100 mg

Enoxaparina 40 mg

12 ciclos cada 6 semanas

### Pacientes con I. Renal.

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo.

Dexametasona 40 mg días 1-4 y 9-12 de cada ciclo

4 ciclos cada 3 semanas.

Tras la recuperación de la función renal continuaremos con:

Melfalan 9 mg/m días 1-4

Prednisona 60 mg/m días 1-4

Ve 1,3 mg/m días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 ciclos 1al 4 y días 1, 8 ,22 y 29 ciclos 5-9.

9 ciclos cada 6 semanas.

### Pacientes con t(4;14) y t(14;16).-

Melfalan 9 mg/m días 1-4

Prednisona 60 mg/m días 1-4

Ve 1,3 mg/m días 1,4,8,11,22,25,29y 32 ciclos 1al 4 y días 1,8,22y29 ciclos 5-9.

9 ciclos cada 6 semanas.

### Indicación de un TPH alogénico.

Nos plantearemos un TPH alogénico en los pacientes menores de 50 años en recaída tras un ATPH y con un hermano HLA compatible, especialmente ante la existencia de la del(17p53).

## BIBLIOGRAFÍA

1. KC Anderson. "Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma". *Leukemia*, 2008; vol 22:231-239.
2. R Fonseca. "Strategies for risk-adapted therapy in myeloma". *Educational Program. ASH*, 2007. *Hematology*: 304
3. SV Rajkumar. "Phase III clinical trial of thalidomide plus dexametasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group". *Journal of Clinical Oncology*, 2006; vol 24(3):431-436.
4. SV Rajkumar. "Combination therapy with lenalidomide plus dexamethosone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma". *Blood*, 2005; vol 106(13):4050-4053.
5. S Jagannath. "Bortezomib therapy alone in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma". *British Journal of Haematology*, 2005; vol 129:776-783.
6. M Macro. "Dexamethasone+Thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pretransplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized trial". *Blood*, 2006; Vol 108: 22a (abstrac 57).
7. M Cavo. "Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma". *Blood*, 2005; 106:35-39.
8. DE Reece. "Management of multiple myeloma: changing landscape". *Blood Reviews*, 2007; vol 21:301-314.
9. H Hassoun. "Doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective well tolerated initial therapy for multiple myeloma". *British Journal of Haematology*, 2005; vol 132:155-161.
10. JL Harousseau. "Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study". *Haematologica*, 2006; vol 91(11):1498-1505.
11. A Palumbo. "Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma". *Leukemia*, 2008; vol 22:414-423.
12. RA Kyle. "Multiple Myeloma". *Blood*, 2008; vol 111:2962-2972.
13. W Bensinger. "Stem-Cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel drugs". *Journal of Oncology*, 2008; vol 26(3): 480-492.
14. JL Harousseau. "Velcade/Dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologus stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial". *Blood*, 2007; vol 110: 139a (abstract 450).

15. H Goldschmidt. "HOVON 50/GMMG-HD3-Trial: phase III study on the effect of thalidomide combined with high dose melphalan in myeloma patients up to 65 years". *Blood*, 2005; vol 106: 128a (abstract 424).
16. K Zervas. "VAD-doxil vs. VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment in patients with multiple myeloma: a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group". *Blood*, 2006; vol 108: 238a (abstract 794).
17. B Barlogie. "Thalidomide and Hematopoietic-cell transplantation for multiple-myeloma". *The New England Journal of Medicine*, 2006; vol 354:1021-30.
18. J San Miguel. "Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents". *Journal of Clinical Oncology*, 2008; vol 26 (16):1
19. M Cavo. "Bortezomib (Velcade)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in preparation for autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma". *Blood*, 2007; vol 110:30a (abstract 73).
20. HM Lokhorst. "Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma". *Haematologica*, 2008; vol 93(1): 124-127.
21. A Palumbo. "Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial". *The Lancet*, 2006; vol 367: 825.
22. T Facon. "Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial". *The Lancet*, 2007; vol 370:1209.
23. MV Mateos. "Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study". *Blood*, 2006; vol 108 (7): 2165-2172.
24. MV Mateos. "Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognosis factors for time to progression". *Haematologica*, 2008; vol 93(4): 560-565.
25. KC Anderson. "Multiple Myeloma". *Journal of the national comprehensive cancer network*, 2007; vol 5 (2):118.
26. A Palumbo. "Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA- Italian Multiple Myeloma Network". *Journal of Clinical Oncology*, 2007; vol 25(28): 4459-4465.
27. JF San Miguel. "MMY-3002: a phase 3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma". *Blood*, 2007; vol 110: 31a (abstract 76).
28. M Attal. "Stem cell transplantation in multiple myeloma". *Hematology* 2007, 311.

29. H Avet-Loiseau. "Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome". *Blood*, 2007; vol 109: 3489-3495.
30. F Garban. "Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma". *Blood*, 2006; vol 107(9): 3474-3480.
31. Bruno. "A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma". *The New England Journal of Medicine*, 2007; vol 356:1110-20.
32. M Attal. "Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma". *Blood*, 2006; vol 108:3289-3294.
33. BGM Durie." International uniform response criteria for multiple myeloma". *Leukemia* 2006;20:1467-73.
34. Hulin C. "Melphalan-prednisone-thalidomide(MP-T) demonstrates a significant Survival advantage in elderly patients >75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone(MP) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. IFM 01/01 *Blood* 2007;110:31a (abst.75).