

Tratamiento en el mieloma múltiple

Jorge Vela-Ojeda,* Miriam América García Ruiz-Esparza*

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de las células plasmáticas, considerada todavía por algunos autores como incurable. La quimioterapia es el tratamiento inicial de elección para aquellos pacientes mayores de 70 años o en pacientes menores de 70 años en quienes el trasplante no está indicado. La administración oral de melfalán y prednisona (MP) ha sido estudiada desde hace más de 30 años y produce respuestas objetivas en 50-60% de los pacientes, con supervivencia media de 3 años.¹ El melfalán debe tomarse en ayunas para evitar una absorción incompleta del medicamento. La respuesta de la enfermedad se observa posterior a 3-4 ciclos de tratamiento. La combinación de poliquimioterapia en esta enfermedad se inició a principios de los 70's. El estudio realizado por el "Mieloma Trialist's Collaborative Group" en 6633 pacientes demostró una frecuencia de respuestas mas alta (60%) en comparación con MP (53%) ($p < 0.00001$), sin embargo, la supervivencia global y libre de enfermedad fueron similares.²

Tratamiento de mantenimiento

El meta-análisis realizado por el "Myeloma Trialists Collaborative Group" demostró que el uso de Interferón $\alpha 2$ en la fase de mantenimiento, produce supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 23% comparada con 16% en el grupo control ($p < 0.001$), sin embargo, la supervivencia global en favor del interferón, no fue significativa.³ El interferón $\alpha 2$ tiene mayor utilidad en pacientes con MM cuando se utiliza posterior a trasplante. Cunningham y cols demostraron en su estudio al azar, mejor supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) en el grupo tratado con interferón.⁴

Trasplante autólogo

En el estudio al azar del grupo francés de MM se comparó al trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) contra poliquimioterapia conven-

cional encontrándose que la SLR media de 2.3 años y 1.5 años respectivamente con una SG media global de 4.8 años y 3.1 años respectivamente.⁵ Además la frecuencia de remisiones completas fue de 22% y 5% para ambos grupos. Así mismo se ha comparado la eficacia de un trasplante contra dos. El grupo francés concluyó que no existen diferencias entre realizar uno o dos trasplantes, siendo éste último más caro.⁶ El grupo europeo de trasplante de médula ósea reportó sus resultados en 5,489 pacientes tratados con TACH encontrando una SG media posterior al TACH de 52 meses y SLR de 25 meses. A ocho años la SLR y SG fue de 20% y 25% respectivamente.⁷ Recientemente Barlogie y cols han reportado sus resultados en 1000 dobles trasplantes en MM. En 40% de los pacientes se logró remisión completa, la mortalidad relacionada al trasplante a ocho años fue de 2.7% y 20% de los pacientes se encuentran en remisión completa a 7 años. El factor pronóstico más importante es la presencia o no de delección del Cr 13. La SG y SLR son mayores en los pacientes con ausencia de anomalías en el cromosoma (Cr) 13 ($p < 0.0001$), $\beta 2$ microglobulina < 2.5 mg/l ($p < 0.0001$), tiempo para trasplante < 12 meses ($p < 0.002$) y proteína C reactiva < 4 mg/l ($p < 0.003$). En pacientes con las 4 variables favorables el 60% están vivos a 8 años. La supervivencia es 2-3 veces mas larga en ausencia de anomalías del Cr 13.⁸

Trasplante alogénico en mieloma múltiple

Este tipo de tratamiento tiene la desventaja de una frecuencia de mortalidad relacionada al trasplante de 40% (20% debido a neumonía, el resto por infecciones y enfermedad injerto contra huésped), sin embargo, se ha asociado con una menor frecuencia de recaída que el TACH y hay algunos pacientes con supervivencia de más de 10 años sin signos moleculares de la enfermedad. El Registro Europeo de Trasplante de Médula Ósea realizó un análisis de casos pareados en 25 pacientes con

* Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

trasplante singénico, 125 pacientes con trasplante alogénico y 125 con TACH. La SG a cuatro años fue de 77%, 46% y 31% respectivamente. El trasplante singénico tuvo mejores resultados debido a una menor mortalidad relacionada al trasplante en comparación con alogénico y menor frecuencia de recaídas en comparación con autólogo.⁹ En este mismo estudio se demostró que utilizar médula ósea (197 pacientes) o sangre periférica (197 pacientes) en trasplante alogénico en MM, produce supervivencia global similar en los dos grupos.

Gran parte de la mortalidad relacionada al trasplante alogénico en MM se ha debido a toxicidad de los regímenes de acondicionamiento, por esto, algunos autores han utilizado dosis menores de irradiación corporal total fraccionada (7.5 Gy) y melfalán (70-110mg/m2). La mortalidad relacionada al trasplante en pacientes tratados en primera remisión completa fue del 21%. La SG a 5 años en este grupo ha sido del 70 % (78% para pacientes trasplantados en primera remisión y 60% para pacientes en fase mas avanzada).¹⁰

Infusión de linfocitos del donador original

Esta forma de tratamiento ha sido útil para tratar recaída posterior a trasplante alogénico. La respuesta en 17 pacientes fue de 60%, incluyendo 37% de remisiones completas. Uno de estos pacientes se encuentra en remisión molecular 5 años después de la infusión. La dosis ideal de células T debe ser > 1x10⁸/kg. La adición de interferón α2 e interleucina 2 puede aumentar el efecto injerto contra mieloma de la infusión de linfocitos.¹¹

Tratamiento de pacientes en recaída o refractarios

Se deben distinguir dos tipos de pacientes con MM refractario: 1. refractario primario (resistente al tratamiento inicial) y 2. refractario en recaída (respuesta inicial con recaída y resistencia subsecuente). La SG media posterior a recaída es de 12 meses utilizando cualquier esquema de quimioterapia. VAD o dexametasona producen un 25% de respuestas. En nuestro Servicio hemos comparado dosis intermedias de melfalán+ dexametasona (M80) contra VAD. La frecuencia de remisiones

completas y parciales fue de 24% + 64% (88%) y 8% + 36% (44%) p< 0.003. La SLR media fue de 16 VS 9 meses (p=0.04) y SG de 36 VS 28 meses respectivamente (p=0.3).¹² El esquema M80 se administra en la consulta externa y VAD en hospital, por lo que en México es preferible el primero.

Resistencia a drogas

Se puede presentar de acuerdo a 3 principales mecanismos (Cuadro I)¹³.

Cuadro I. Mecanismos de resistencia celular a drogas en mieloma múltiple	
Mecanismo de Resistencia	Ejemplos
↑ Concentración Sitio de Acción	MDR1, Proteínas: relacionada a MDR1, de Resistencia a Ca de mama, Vesicular, de Resistencia Pulmonar. ↑ Metabolismo Droga: Enzimas glutation
Alteración del Sitio de Acción	Alteración Genes de Expresión: Topoisomerasa I y II Mutación del Gen: Tubulina, Topoisomerasa I y II Receptor Glucocorticoide ? Reparación ADN
Inhibición Apoptosis Inducida por Droga	Alteración vía Fas/Fas ligando Efectos de IL-6 Moléculas Adhesión Celular

Debido a las diversas vías de resistencia a drogas en MM, la afección de una sola de ellas (valsopodar como inhibidor de proteína MDR1) no asegura el éxito del tratamiento.

Tratamiento de soporte

Además de las medidas anteriormente descritas, es necesario dar tratamiento a las complicaciones propias de la enfermedad. Complicaciones óseas: los osteoclastos son células que en MM producen grandes cantidades de IL-6 en forma parácrina, los bifosfonatos inhiben la resorción ósea producida por osteoclastos, disminuyendo

también la producción de IL-6 que es el factor de crecimiento por excelencia de las células de MM. El pamidronato disódico aceptado por la FDA¹⁴ y el incadronato,¹⁵ además tienen un efecto antitumoral directo. El ibandronato¹⁶ y el zolendronato¹⁷ son más potentes que el pamidronato y su efecto en MM se encuentra en evaluación. Hipercalemia: complicación que ocurre en 15% de los casos de MM pero en nuestro medio tiene una frecuencia de 35-40%. El tratamiento de elección consiste en: hiperhidratación, diuréticos de asa, esteroides, calcitonina de salmón y en casos especiales bifosfonatos. Insuficiencia renal: en México la observamos en casi la mitad de los pacientes con MM. Es necesario evitar la deshidratación, infecciones renales, uso de drogas nefrotóxicas y tratar la hiperuricemia. En los pacientes con MM no está contraindicado realizar estudios radiológicos con medios de contraste, siempre y cuando evitemos la deshidratación. En pacientes con falla renal por MM se debe iniciar la quimioterapia con un esquema que controle la enfermedad rápidamente (VAD). En ocasiones es necesario realizar plasmaféresis y diálisis peritoneal o hemodiálisis. Anemia: la anemia ocasionada por MM responde a eritropoyetina en 45% de los casos, sobre todo cuando los niveles de eritropoyetina en sangre se encuentran bajos o cuando existe falla renal. Infecciones: las infecciones broncopulmonares y de vías urinarias son muy frecuentes en estos pacientes. El tratamiento profiláctico a base de trimetoprim con sulfametoxazol, vacunas para neumococo e influenza y en casos especiales el uso de gammaglobulina están indicados. Compresión radicular o de médula espinal: el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y la dexametasona deben de aplicarse lo más rápido posible.

Talidomida

En pacientes con MM refractario, la talidomida ha producido 32% de respuestas con SLR y SG a 12 meses de 22% y 58% respectivamente.¹⁸ Su mecanismo de acción además de inhibir la angiogenesis, se cree que es por alterar la expresión de las moléculas de adhesión, suprime la producción de factor de necrosis tumoral α , aumenta la producción de IL-10 y estimula directamente las células T citotóxicas.

Vacunas en MM

Terapia adoptiva con células T

Consiste en transferir células inmunocompetentes al enfermo. Existen dos formas: infusión de células T de donador e infusión de células T autólogas previamente expandidas.¹⁹ Se encuentra en fase de investigación.

Vacuna idiopática

Consiste en activar específicamente al sistema inmune en contra de las células tumorales por medio de la vacunación de proteínas idiotípicas. También es una terapia en experimentación.²⁰

Vacunas de ADN

La protección producida por las vacunas de ADN en contra de enfermedades virales como la influenza, sugirió un efecto posible en la célula tumoral. Producen activación de la respuesta inmune hacia antígenos tumorales a los que el sistema inmune había sido expuesto anteriormente.²¹ Se utilizan en este grupo, las vacunas de células dendríticas transducidas por medio de retrovirus. Todas las formas de vacunación se utilizan hasta ahora, cuando el paciente se encuentra en remisión, por ejemplo, posterior a trasplante.

Referencias

1. **Alexanian R, Dimopoulos M.** The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-489.
2. **Myeloma Trialists' Collaborative Group.** Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin Oncol* 1998;16:3832-3842.
3. **Wheatley K.** A meta-analysis of trials of interferon as therapy for myeloma. VII International Multiple Myeloma Workshop. Stockholm Sweden 1999;S5:97.
4. **Cunningham D, Powles R, Malpas J.** A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998;102:495-502.
5. **Harousseau JL, Attal M, Divine M.** Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment

- in multiple myeloma: A report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995;85:3077-3085.
6. **Attal M, Payen C, Facon T.** Single versus double transplant in myeloma: A randomized trial of the "InterGroupe Francais du Myelome" (IFM). *Blood* 1997;90:418a.
 7. **Björkstrand B, Svensson H, Goldschmidt H.** EBMT registry results of autologous bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. VII International Multiple Myeloma Workshop. Stockholm Sweden 1999;129:48.
 8. **Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR.** Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55-65.
 9. **Gahrton G, Svensson H, Cavo M.** Allogeneic and syngeneic transplantation in multiple myeloma. VII International Multiple Myeloma Workshop. Stockholm Sweden 1999;134:54.
 10. **Russel NH.** Allogeneic transplantation for myeloma. Modification of the conditioning regimen. VII International Multiple Myeloma Workshop. Stockholm Sweden 1999;136:58.
 11. **Lokhorst HM, Schattenberg JJ, Cornelissen JJ.** Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997;90:4206-4211.
 12. **Vela-Ojeda J, Sánchez-Cortés E, Ayala-Sanchez M.** Treatment of relapse and refractory multiple myeloma (MM) with intermediate doses of oral melphalan, dexamethasone and GM-CSF (M-80) versus VAD chemotherapy. *Blood* 1998;92(10):284b.
 13. **Dalton WS, Jove R.** Drug resistance in multiple myeloma: Approaches to circumvention. *Semin Oncol* 1999;26(5) Suppl 13:23-27.
 14. **Berenson JR, Lichtenstein A, porter L.** Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
 15. **Shipman CM, Croucher PJ, Russel RG.** The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cell *in vitro* by inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 1998;58:5294-5297.
 16. **Fontana A.** Effects of intravenous ibandronate therapy on skeletal related events (SER) and survival in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 1998;92:106a.
 17. **Lipton A.** Phase II study of the bisphosphonate zoledronate in patients with osteolytic lesions. Second International Conference on Cancer-Induced Bone Disease 1999;2:39.
 18. **Singhal S, Metha J, Desikan R.** Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *New Engl J Med* 1999;341(21):1565-1571.
 19. **Lokhorst HM, Liebowitz D.** Adoptive T-cell therapy. *Semin hematol* 1999;36(1) suppl 3:26-29.
 20. **Kwak LW, Thielemans K, Massasia M.** Idiotypic vaccination as therapy for multiple myeloma. *Semin Hematol* 1999;36(1) suppl 3:34-37.
 21. **Stevenson FK, Link CJ, Traynor A.** DNA vaccination against multiple myeloma. *Semin Hematol* 1999;36(1) suppl 3:38-42.