

PAUTAS de DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO en Hematología

Junio 2005; 1 (1). Cátedra de Hematología. Departamento Clínico de Medicina. HOSPITAL DE CLÍNICAS «DR. MANUEL QUINTELA»

Equipo docente

Dra. Marta Nese
PROFESORA DIRECTORA
Dr. Lilián Díaz
PROFESORA ADJUNTA
Dra. Silvia Pierri
PROFESORA ADJUNTA
Dra. Mariana Stevenazzi
ASISTENTE
Dra. Beatriz Beñarán
ASISTENTE
Dra. Gabriela de Gálvez
ASISTENTE
Dr. Gabriel Borelli
ASISTENTE
Dra. Laura Topolansky
ASISTENTE



Estimado/a Colega:

En el corriente año se conmemoran 25 años de la fundación de la Cátedra de Hematología. La Cátedra ha organizado un curso en el que se han invitado a participar a todos los docentes que la han integrado en estos 25 años.

Se trata de un Curso de Educación Médica Continua, auspiciado por la Escuela de Graduados y la Sociedad de Hematología del Uruguay; se entregará certificado de asistencia, material didáctico electrónico y se realizará una evaluación.

Sería para nosotros de gran importancia contar con su valiosa presencia y tener la oportunidad de confraternizar con los colegas participantes.

El objetivo del curso es una actualización de los temas propuestos, seguido de la confección de pautas de diagnóstico y tratamiento de los mismos. Las pautas serán elaboradas por la Cátedra y un panel de colegas representantes de las principales instituciones públicas y privadas del país, y serán discutidas por el panel de expertos y los asistentes el último día de cada curso. El consenso se publicará al finalizar la totalidad de los temas en un disco compacto, en conjunto con las actualizaciones.

Se realizará una reunión de camaradería al finalizar los cursos.

Las inscripciones se realizan en la secretaría de la Cátedra de Hematología, de lunes a viernes de 8.30 a 12.00 horas.

Esperando contar con su presencia en este evento, lo/a saluda atentamente:

Dirección:
Hospital de Clínicas 8° piso.
Avda. Italia s/n.
CP 11.400. Montevideo, Uruguay.
Teléfono: (598 2) 487 69 81

Sitio web:
<http://www.dcmecina.edu.uy>
Edición: © ARENA

CONTENIDO

Introducción	2
Diagnóstico inicial	2
Criterios diagnósticos (SWOG)	3
Tratamiento	3
Mieloma múltiple avanzado estadios II, III	4
Trasplante autólogo de CPH (TACPH)	4
Alotrasplante de CPH	6
Pacientes con enfermedad progresiva en recaída o refractarios	8
Mieloma solitario óseo o extra-óseo	11
Bibliografía	12
Anexo 1	14

Prof. Dra. Marta Nese
DIRECTORA DE LA CÁTEDRA DE HEMATOLOGÍA

PARTICIPANTES

Dra. Bengochea Milka

Prof. Agdo. Banco Nacional de Órganos y Tejidos

Dra. Beñarán Beatriz

Ex Prof. Adj. Medicina y Asistente de Hematología, CRAMI

Dr. Bodega Enrique

Director Servicio, Hematología Hospital Maciel

Dra. Bonomi Rossana

Asos. Española

Dr. Borelli Gabriel

Asistente Clínica Hematológica, Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Bruzone Margarita

Clínica Médica C

Dr. Camacho Luis

Clínica Médica C

Dra. Caneiro Ada

Hospital Británico

Dra. Canessa Cecilia

Asistente Lab. Central Hospital de Clínicas

Dra. Cecilia Carrizo

Prof. Adj. Clínica Médica Hosp. Maciel

Dr. Castroman Pablo

Prof. Adj. Anestesiología Hospital de Clínicas

Dra. Costa Virginia

Prof. Adj. Clínica Médica 2 Hospital Pasteur, Hospital Militar

Dr. Correa Fernando

Prof. Adj. Clínica Médica

Dra. Chevalier Silvana

Clínica Hematológica

Dr. Dau Carlos

INDO

Dr. De Bellis Roberto

Prof. de Hematología, Hospital Británico

Dra. de Galvez Gabriela

Asistente, Clínica Hematológica

Dr. Desiervo Andrés

Clínica Hematológica

Dra. Díaz Lilián

Prof. Adj. Clínica Hematológica, CITMO, CASMU

Dr. Dilandro Jorge

Hospital Británico, CASMU

Dra. Estévez Ana Laura

Hospital de San José, AMSJ, FEMI

Dr. Estévez Francisco

Prof. Agdo. Cátedra de Farmacología

Dra. Fiamene Silvana

Clínica Hematológica

Dra. Flores Karina

Consenso Nacional de Mieloma y Discrasias Plasmocitarias

COORDINADORA GENERAL Prof. Dra. Martha Nese

Directora de la Cátedra de Hematología, Departamento Clínico de Medicina

ELABORACIÓN PRE CONSENSO

Dra. Lillian Díaz, Prof. Adj. Cátedra de Hematología

Dr. Raul Gabus, Subdirector del Centro de Trasplantes del Hospital Maciel

Dra. Gabriela de Galvez, Asistente de la Cátedra de Hematología

Dra. Beatriz Beñarán, Ex Prof. Adj. de Medicina, Asistente de Hematología

Dra. Ana García, Prof. Agdo. de Laboratorio de Patología Clínica

Dr. Luis Dibarbure, Prof. Agdo. del Dpto. Imagenología del Hospital de Clínicas

Dra. Daniela Lens, Prof. Adj. del Dpto. Básico de Medicina

Dra. Graciela Lagos, Prof. Agdo. del Dpto. de Medicina Nuclear

Dra. Cristina Touriño, Prof. Adj. del Dpto. Básico de Medicina

Dr. Miguel Torres, Prof. de la Cátedra de Oncología Radioterápica del Hospital de Clínicas

Dra. Luján Torre, Prof. Adj. de la Cátedra de Reumatología

Dr. Jorge Santos

Dr. Pablo Castroman, Prof. Adj. de la Cátedra de Anestesiología

Dra. Martha Nese, Prof. de la Cátedra de Hematología, Dpto. Clínico de Medicina

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple sigue considerándose una enfermedad en la que la cura no ha sido posible hasta ahora. No obstante, hemos asistido a avances terapéuticos en los últimos 20 años que han mejorado la expectativa de vida de estos pacientes.

La incorporación de nuevas drogas con actividades biológicas complementarias y los resultados de numerosos estudios clínicos internacionales en curso, harán necesario la revisión periódica de las pautas consensuadas.

Las células de mieloma pueden encontrarse en la sangre de los pacientes en todos los estadios de la enfermedad.¹⁻³ Por esta razón, cuando se recomiende administrar tratamiento, se deberá considerar el tratamiento sistémico para todos aquellos pacientes sintomáticos con neoplasias de células plasmáticas.¹

Los pacientes con gammopatía monoclonal de importancia no determinada (MGUS) o con mieloma indolente asintomático no requieren tratamiento inmediato, pero debe vigilarse de cerca en busca de signos que evidencien la evolución de la enfermedad.¹

DIAGNÓSTICO INICIAL

- **Historia y examen clínico**, completos.
- **Hemograma** completo con hemoglobina, leucocitos, plaquetas y los conteos diferenciales.
- **Evaluar la función renal** con: **azoemia**, **creatinina sérica** y **clearance** de creatinina. En la mayoría de los pacientes con mieloma, los glomerulos funcionan con normalidad, permitiéndole sólo a las cadenas ligeras, filtrarse en la orina. En los túbulos la concentración de proteínas aumenta, esto lleva a la precipitación de las proteínas y a la formación de cilindros, los cuales pueden ocasionar daños a las células tubulares. Con las lesiones tubulares, el patrón típico de electroforesis muestra un máximo de albúmina pequeño y un máximo de cadena ligera más grande en la región globulina. Este patrón tubular es el que normalmente se encuentra en los pacientes con mieloma.¹
- **Mielograma**, para determinar el porcentaje de células plasmáticas medulares. La distribución de las células plasmáticas medulares puede variar en diferentes sitios.
- **BMO unilateral** (según caso clínico).
- **Aspirado y/o biopsia de plasmocitoma** (según caso clínico).
- **Proteinograma electroforético (PEF)**, **cuantificación de inmunoglobulinas (Ig)** en sangre y orina, **inmunolectroforesis (IEF)**.

Las determinaciones y el seguimiento de la proteína M sérica mediante electroforesis del suero, deben ser llevadas a cabo mediante el mismo método.^{1,3} La cuantificación de Ig séricas aporta los valores de base de las Ig para el seguimiento y valora el estado inmunitario gene-

Dr. Gabus Raúl

Servicio Hematología Hospital Maciel,
Hosp. Evangélico

Dr. Galeano Sebastián

Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. García Ana María

Prof. Agdo. Laboratorio de Patología
Clínica Hospital Pereira Rossell CASMU

Dra. González Marianela

Hospital de Salto

Dra. Gossio Elvira

Casa de Galicia, CUDAM, CAMEDUR,
Durazno FEMI

Dra. Iglesias Teresa

Lab. Central Hospital de Clínicas

Dr. Isaurralde Hugo

Prof. Adj. Dpto. Emergencia Hospital de
Clínicas, CITMO

Dra. Jordan Ximena

Clínica Hematológica

Dra. Kescheran Francis

Asistente Clínica Médica A

Dra. Kollar Patricia

Servicio Hematología Hospital Maciel

Dra. Lagos Graciela

Prof. Agdo. Medicina Nuclear

Dra. Lens Daniela

Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina

Dra. Lizarralde Adelina

CAMS Soriano, AMEDRIN Fray Bentos,
FEMI

Dr. Lorenzelli Amilcar

FEMI

Dra. Magariños Alicia

Presidente Soc. Hematología del Uruguay,
Serv. Hematología Hospital Maciel,
CASMU, Casa de Galicia

Dr. Marchetti Nicolás

Maldonado

Dra. Martínez Claudia

Clínica Hematológica, Casa de Galicia

Dr. Martínez Lem

Director Serv. Hematología Hospital Militar,
Asoc. Española

Dra. Moirano Claudia

Hospital Rivera

Dra. Monteserin Noela

Clínica Hematológica

Dra. Moro Isabel

Clínica Hematológica

Dra. Motta Gabriela

CH Pereira Rossell, MUCAM

Dra. Murieda Berta

INDO

Dr. Muxi Pablo

Hospital Británico, SEM

ral. Se debe identificar la cadena ligera de la proteína M mediante electroforesis por inmunofijación.

- **Examen de proteínas en orina** (precipitación con ácido sulfosalicílico, no tirilla) detecta presencia de albúmina, globulinas, proteína de Bence Jones. Si es (+): PEF en orina, para determinar la naturaleza monoclonal. Cuantificación de cadenas livianas en orina si se trata de un mieloma de cadenas livianas (sin componente M en sangre).
- **Radiografías óseas:** radiografías del cráneo, costillas, vértebras, pelvis, cintura escapular y huesos largos.
Se realizará un examen de imágenes por **resonancia magnética (RM)** si se detecta una masa paraespinal, o si los síntomas indican que puede haber compresión de la médula espinal o de la raíz de un nervio.
- **Ionograma, calcemia, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH)** y cuando así lo indiquen los síntomas clínicos, **crioglobulinas** y **viscosidad sérica**.
- **Albúmina sérica** y la **globulina beta-2 (B₂M)**.⁵
- **Estudio citogenético convencional y/o FISH.**
- **Proteína C Reactiva (PCR).**
- **Si existe sospecha de amiloidosis**, aspiración de grasa abdominal subcutánea⁴ y biopsia de médula ósea en busca de amiloide.

Exámenes adicionales de significado pronóstico opcionales

Índice de recambio plasmocítico.

Citometría de flujo en MO.

Exámenes adicionales generalmente útiles en determinadas circunstancias

RM (según caso clínico), **TC** sin contraste.

Inmunofenotipo en MO (según caso clínico).

Biopsia de partes blandas (M solitario).

Viscosidad plasmática.

BMO inmunohistoquímica.

PET scan.

Determinación de cadenas livianas.

Marcadores de resorción y formación ósea (DPD, telopéptidos, osteocalcina).

MIBI (centellograma óseo con MIBI, en protocolos de investigación).

Estos estudios iniciales que deben repetirse en forma periódica, permiten evaluar si la enfermedad es estable o progresiva. Es fundamental individualizar los pacientes asintomáticos estables, que no requieren tratamiento, de los pacientes con mieloma progresivo sintomático, quienes requieren tratamiento inmediato.^{6,7}

Los pacientes con MGUS tienen una proteína M en el suero, la orina o ambos y menos del 10% de células plasmáticas en la médula, pero no muestran ninguna otra señal o síntoma de enfermedad. El 1% a 2% de los pacientes de MGUS anualmente acaban desarrollando mieloma, amiloidosis, un linfoma o leucemia linfocítica crónica, por lo que estos pacientes deben ser observados muy cuidadosamente.¹

Los mielomas indolentes presentan características similares, pero pueden tener más del 10% de células plasmáticas medulares.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (SWOG)**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MAYORES**

1. Infiltración plasmocitaria en MO > 30%
2. Pico monoclonal Ig G > 35 g/L, Ig A > 20 g/L o PBJ > 1 g/L
3. Plasmocitoma demostrado por biopsia.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MENORES

1. Infiltración plasmocitaria en MO 10-30%.
2. Pico monoclonal Ig G < 35 g/L, Ig A < 20 g/L o PBJ < 1 g/L.
3. Descenso de las otras Ig.
4. Presencia de lesiones osteolíticas.

- **Diagnóstico:** un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores que deben incluir 1 y 2.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para los pacientes con mieloma sintomático varían desde dexametasona con o sin talidomida, quimioterapia convencional hasta alta dosis de quimioterapia y trasplante autólogo o alogénico de médula ósea.

Dra. Nese Martha

Prof. de Hematología, Directora de la Cátedra de Hematología

Dra. Nieto Verónica

BPS, IMPASA

Dr. Noble Marcelo

Hospital de Florida, FEMI

Dra. Novoa María de los Angeles

Hospital Militar, Asociación Española

Dr. Novoa Ernesto

Hospital Policial, FEMI

Dra. Parodi Mónica

Clínica Hematológica, SMI, CUDAM

Dra. Pierri Silvia

Prof. Adj. Clínica Hematológica, Hospital Británico

Dra. Piriz Beatriz

Hospital Lavalleja– FEMI

Dr. Pomoli Santiago

Hospital Militar, Serv. Hematología Hospital Maciel

Dra. Rettig Karen

Clínica Hematológica

Dra. Rocca Alejandra

Clínica Hematológica

Dra. Rojo Ana Luz

Hospital Policial

Dra. San Martín Rosario

Lab. Central Hospital de Clínicas

Dr. Santos Jorge

CEDEFECO

Dr. Sclavi Jorge

Hospital de Rivera

Dra. Sevrini Inés

Prof. Adj. Clínica Médica A

Dra. Stevenazzi Mariana

Asistente Clínica Hematológica

Dra. Sundberg Florencia

CH Pereira Rossell, CRAMI

Dra. Tejeira Natalia

Clínica Hematológica

Dra. Testa Graciela

Hospital Salto–FEMI

Dra. Topolansky Laura

Asistente Clínica Hematológica, CITMO

Dra. Torre Luján

Prof. Adj. Cátedra de Reumatología, IMPASA

Dra. Touriño Cristina

Prof. Adj. Dpto. Básico de Medicina

Dr. Vázquez Alberto

Serv. Hematología Hospital Maciel

El tipo de tratamiento estará condicionado fundamentalmente por la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, la calidad, expectativa de vida y su preferencia.

La **quimioterapia convencional** con el empleo de agentes alquilantes prolonga la supervivencia del paciente con mieloma sintomático a un promedio de 40 a 46 meses en pacientes con enfermedad en estadio I, 35 a 40 meses en pacientes en estadio II, y 24 a 30 meses en pacientes en estadio III.^{6, 7, 8, 9}

En la actualidad, el tratamiento de la mayoría de los pacientes comienza con terapia no alquilante para evitar la exposición del tumor a estos fármacos antes de la terapia de trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Los dos regímenes de inducción más comunes son altas dosis de dexametasona en pulsos con talidomida o sin esta^{10,11,12} o VAD (vincristina + doxorubicina + dexametasona).^{13,14,15}

En la actualidad, son cinco las estrategias activas para el mieloma múltiple:

1. Corticosteroides en alta dosis.
2. Fármacos antiangiogénicos como talidomida.
3. Quimioterapia convencional.
4. Trasplante autólogo o alogénico de células madres periféricas (PHSP).
5. Inhibidores de proteasoma como bortezomib.

Los regímenes tradicionales incluyen [ANEXO 1]:

1. VAD.^{13,14,15}
2. Talidomida oral sola o en combinación con dosis alta de dexametasona.^{16,17,18,19}
3. Dosis altas de dexametasona.¹⁰
4. Ciclofosfamida más prednisona.
5. Trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.^{21,22,23,24,25,26}
6. Bortezomib (inhibidor de proteasoma).²⁸
7. Melfalán y prednisona.^{29,30}
8. VBMCP (el protocolo M2): vincristina + carmustina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona.^{31,32}
9. VMCP/VBAP: vincristina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona alternándose con vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona.^{33,34,35}

MIELOMA MÚLTIPLE AVANZADO ESTADIOS II, III

El tratamiento de inducción del mieloma se puede dividir en:

1. Pacientes elegibles para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
2. Pacientes no elegibles para TCPH.

Pacientes elegibles para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

Criterios de inclusión: Edad < de 65 años, condición biológica adecuada, usar regímenes que no sean tóxicos para la *stem cell*, evitar agentes alquilantes, nitrosureas y radioterapia:

Planes pretrasplante propuestos (Anexo 1)

VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona) **2ª A.**

VAD³⁶ con doxorubicina forma liposomal **2B.**

Talidomida-dexametasona v.o.³⁷ valorando en cada caso su aplicación dado los mayores riesgos de complicaciones, con prevención TVP (ASS o HBPM) **2A.**

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH ha contribuido a mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes con mieloma y se ha convertido actualmente en una de las principales indicaciones de trasplante en los registros internacionales, que recluta un mayor número de pacientes.

Cabe señalar que la biología de esta enfermedad y la dinámica de su tratamiento hace que el TCPH no sea un objetivo definitivo en sí, sino que constituya una herramienta más en un camino a recorrer, donde la combinación de pautas terapéuticas pre y post trasplante son y serán esenciales para contribuir a lograr la cura de la enfermedad.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CPH (TACPH)

Quimioterapia en alta dosis con infusión autóloga de progenitores de médula ósea o de sangre periféricas. El fracaso de la quimioterapia convencional para curar la enfermedad ha llevado al desarrollo de otras alternativas terapéuticas como el trasplante de células hematopoyéticas.

El **Instituto Nacional del Cáncer** (US NIH: mar.2005) del tratamiento de miles de pacientes, que han sido evaluados por los registros internacionales saca las siguientes conclusiones¹:

1. *El riesgo de muerte temprana debido a los efectos secundarios relacionados con el tratamiento se ha reducido a menos de 3% en poblaciones altamente seleccionadas.*

ACTIVIDADES

Se realizará una actualización del tema propuesto seguido por discusión de historias clínicas y evaluación con sistemas de preguntas múltiple opción.

Los docentes trabajarán en colaboración con los graduados del curso de Hematología, que participarán en la selección e interpretación de los casos clínicos y evaluación final.

Actividad curricular

De marzo a diciembre de 2005.

Clases clínicas

8.00 a 9.00 horas los lunes, miércoles y viernes.

Grados 3, 4 y 5.

Clases básicas

Seminarios taller, martes de 11.00 a 12.00 horas.

Dirigido por grados 2, con participación de integrantes del Dpto. Básico de Medicina, Anatomía Patológica, Laboratorio, Biología Molecular y Citogenética.

Ateneos clínicos

Martes de 10.00 a 11.00 horas.

Lectura de revistas

Jueves de 10.00 a 11.00 horas.

Cierre de historias y auditoría

Último jueves de cada mes de 10.00 a 11.00 horas.

Curso 2005

Inscripciones en secretaría de la Cátedra de Hematología. Piso 8, de lunes a viernes de 8.30 a 12.00 horas. Tel/fax (598 2) 487.58.42.

Para la entrega del certificado se requiere una asistencia mayor al 80%.

2. La quimioterapia previa extensiva, especialmente con fármacos alquilantes, pone en peligro la hemopoyesis medular y podría imposibilitar la cosecha de un número adecuado de células madre hemopoyéticas.
3. Los pacientes más jóvenes que gozan de buena salud toleran las terapias de altas dosis mejor que aquellos pacientes con un rendimiento precario.
4. El Grupo Francés de Mieloma en 220 pacientes menores de 65 años de edad que no habían recibido tratamiento previo y los sometió a tratamiento con cursos alternados de VMCP/VBAP en comparación con la terapia de dosis altas (140 miligramos de melfalán/m² e irradiación corporal total fraccionada), seguido de rescate autólogo de médula ósea. La supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad estimado a 5 años fue del 52% comparado con el 12% y de 28% comparado con el 10%, respectivamente, mejoraron significativamente en el grupo de dosis alta. [Nivel de prueba: 1iiA] La supervivencia libre de enfermedad es significativamente mejor para el grupo de dosis altas (P= 0,01), pero no hay señales de disminución o de un punto de estabilidad en la tasa de recaídas que indique que alguno de estos paciente se haya curado.²¹

Un ensayo prospectivo aleatorio de 401 pacientes menores de 65 años de edad que no habían recibido tratamiento anteriormente comparó quimioterapia de combinación de dosis convencional con terapia de alta dosis y trasplante autólogo de células madre; la terapia intensiva mejoró la supervivencia media de 42 meses a 54 meses (P=0,04).³⁸ [Nivel de prueba: 1iiA]

En otro ensayo prospectivo aleatorio, 193 pacientes con mieloma múltiple recibieron trasplante autólogo periférico de células madre después de quimioterapia con dosis altas con selección de CD34 o sin esta. A pesar de que la selección CD34 redujo la contaminación de las células del mieloma en las recopilaciones de células madre, no se observó una diferencia entre la supervivencia sin enfermedades y la supervivencia total.²² [Nivel de prueba: 1iiA]

Otro ensayo aleatorio de 261 pacientes de 65 años de edad y menos sin tratamiento previo comparó el régimen de VAD seguido por consolidación intensiva con alta dosis de melfalán contra el mismo régimen seguido por terapia mieloablativa y rescate autólogo de células madre; no se observó diferencia en la supervivencia general (50 contra 47 meses, P=0,41) con un seguimiento medio de 33 meses.⁴² [Nivel de prueba: 1iiA]

En resumen, los trasplantes dan como resultado un beneficio significativo en cuanto a la supervivencia pero mínimo, de 12 a 15 meses en pacientes menores de 60 a 65 años, con enfermedad estable o que responde al tratamiento de quimioterapia de inducción, con buen estado de funcionamiento inicial y con un funcionamiento renal razonable.^{21,27,38} Los beneficios de trasplante no resultan muy claros en pacientes de mayor edad, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con enfermedad biológicamente agresiva.²⁷

Recomendación:

1. **El TACPH debe considerarse de primera línea estándar** luego del tratamiento de inducción con quimioterapia, en pacientes **menores de 65 años**, con condición biológica adecuada. **A1.**
2. Con diagnóstico de **mieloma múltiple estadio II y III de Durie-Salmon o con factores pronósticos independientes de valor peyorativo.**
3. Con respuesta completa (**RC**) o parcial mayor (**RPM**), descenso del pico monoclonal más del 50%, disminución de la infiltración medular > del 50% con el tratamiento de 1ª línea de quimioterapia:
 - 3.1. **MM respondedores o estables RC, RPM luego de 1ª línea de tratamiento A1** Criterio aceptado por FNR.
 - 3.2. **MM respondedores o estables luego de terapia de salvataje RC, RPM.** Criterio aceptado por FNR.
4. **Es recomendable realizarlo precozmente**, luego del 3^{er} o 4^{to} ciclo de quimioterapia para disminuir el daño de la *stem cell*. (Se recomienda hacer la evaluación humoral luego de cada ciclo de quimioterapia y mielograma antes del TACPH; el estudio inmunofenotípico es opcional y según disponibilidad del centro y caso clínico).
5. **No se recomienda en pacientes en recaída con enfermedad progresiva o refractaria.** La obtención de la RC en la primera línea de tratamiento, incluido el trasplante, es un elemento pronóstico significativo de valor evolutivo.

CONDICIONAMIENTO

El tratamiento de condicionamiento del trasplante será de acuerdo a las pautas de cada Centro de Trasplante. Considerando como la droga básica el melfalán a dosis que podrán ir de 140 a 200 mg/m².

Recomendación: melfalán 200 mg/m²

Se le podrá asociar, de ser viable en nuestro medio, la irradiación corporal total.

DOBLE TRASPLANTE AUTÓLOGO EN TANDEM

Uso de dos episodios secuenciales de terapia de alta dosis con soporte de células madre trasplantes en tandem.

Instituto Nacional del Cáncer de (US NIH: mar. 2005)¹

En un ensayo con 399 pacientes no previamente tratados menores de 60 años, los pacientes fueron agrupados de forma aleatoria para trasplante de células madre autólogas en un solo o doble (tandem).⁴³ Con un seguimiento medio de más de seis años, el grupo de doble trasplante mostraron una supervivencia sin incidentes superior (20% versus 10% a 7 años, $P=0,03$) y supervivencia general (42% versus 21% a 7 años, $P=0,01$).⁴³ [Nivel de prueba: 1iiiA]

Los pacientes con reducción de paraproteína de más de 90% después del primer trasplante (los que mejor respondieron) mostraron el menor incremento en cuanto a beneficios del segundo trasplante (análisis de subgrupo retrospectivo).⁴³

En un ensayo aleatorio con 194 pacientes entre los 50 y 70 años de edad, que no habían recibido tratamiento previo, fueron asignados a recibir o melfalán oral convencional y prednisona versus VAD (2 ciclos) seguidos de una secuencia de 2 episodios de terapia de alta dosis (melfalán 100 mg/m²) con soporte de células madre.⁴⁴ Con un seguimiento medio de hasta más de >3 años, el grupo de trasplante doble gozó de una supervivencia sin incidentes superior (37% vs. 16% a 3 años, $P<0,001$) y supervivencia general (77% vs. 62%, $P<0,001$).⁴⁴ [Nivel de prueba: 1iiiA]

Recomendaciones

La estrategia terapéutica de doble trasplante «Trasplante en tandem» ha dado resultados favorables en estudios del intergrupo Francés de Mieloma. **No hay suficiente seguimiento para considerarlo estándar.**

Es aconsejable en los pacientes de mal pronóstico o con una respuesta parcial (<90%) al primer trasplante autólogo, en el marco de protocolos.

Si hay un aumento de más del 10% del pico monoclonal pos trasplante inmediato.

Los pacientes que lograron una respuesta superior al 90% luego del primer trasplante no se beneficiarían con un segundo trasplante en tandem.

El doble trasplante en «tandem» por protocolo se aconseja en los próximos **3 a 6 meses de realizado el primer trasplante**. En nuestro medio, esta opción no está cubierta por el FNR.

La duración y temperatura de la criopreservación de las células progenitoras hasta el trasplante serán definidas por cada Centro de Trasplantes en el manual de procedimientos y protocolo en curso. Decreto N° 385/000 (En 01) P4.1

El traslado de las células progenitoras a otro centro será acordado por convenio entre ambos centros, previo a la extracción, para fijar las condiciones de criopreservación, temperatura y tiempo de la misma, así como los controles de calidad. Decreto N° 385/000 (En 01) P4.1

CONDICIONAMIENTO DE 2° TRASPLANTE

El protocolo de condicionamiento para el segundo trasplante autólogo también será de acuerdo a pautas de cada centro. Se aconseja repetir la quimioterapia de melfalán (140 a 200 mg/m²) al que se le podrá asociar la ICT, en caso que no se haya realizado en el primer trasplante.

Recomendación: melfalán 200 mg/m².

FUENTE DE CÉLULAS PROGENITORAS

La fuente de células progenitoras de elección es la sangre periférica (PSP). Sin embargo, la elección de la misma (sangre periférica, médula ósea o ambas) se guiará de acuerdo a los criterios de cada Centro de Trasplante, condición del paciente y preferencia luego de ser informado del procedimiento.

Células progenitoras CD34+ de sangre periférica por técnica de citaféresis previa movilización con factores de crecimiento (G-CSF) y o quimioterapia (± ciclofosfamida).

Progenitores hematopoyéticos de médula ósea (PHMO): cosecha de MO en block quirúrgico.

Recomendación: cosecha de PSP CD34+ por citaféresis previa movilización con factores de crecimiento granulocitario, con o sin ciclofosfamida.

Cantidad de células progenitoras hemopoyéticas

De acuerdo a la tecnología aplicada de cada centro para identificar las células progenitoras CD34 hemopoyéticas, se fijará la cantidad mínima necesaria requerida para asegurar la recuperación medular postrasplante.

ALOTRASPLANTE DE CPH

Quimioterapia de alta dosis con trasplante alogénico de progenitores de médula ósea o de sangre periférica.

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹:

En un registro de 162 pacientes que recibieron trasplantes alogénicos de donantes frateros compatibles, la tasa registrada de supervivencia general fue del 28% a 7 años.⁴⁷ [Nivel de prueba: 3iiiA] Las características favorables de pronóstico incluyeron carga tumoral baja, enfermedad que responde antes del trasplante y aplicación del trasplante después de terapia de primera línea. Muchos pacientes no son lo suficientemente jóvenes o saludables como para someterse a estas estrategias intensivas. Se ha demostrado un efecto definido de injerto contra mieloma, incluyendo una regresión en las recaídas del mieloma después de una infusión de linfocitos donados.^{25,48,49} Los trasplantes alogénicos medulares tienen efectos tóxicos significativos (mortalidad del orden del 15% al 40%), pero la posibilidad de una reacción injerto contra mieloma potente y posiblemente curativa hace que este procedimiento sea atractivo.²⁵ Se requieren más investigaciones para reducir el riesgo de los trasplantes alogénicos, y también, quizás para encontrar métodos que inicien una respuesta autoinmune a las células del mieloma.

Se está desarrollando el trasplante alogénico de células madre no mieloablativas.^{50,51,52} Dichas estrategias apuntan a mantener la eficacia (llamada eficacia «injerto contra tumor») mientras se reduce la mortalidad relacionada con el trasplante. Informes iniciales indican que la enfermedad injerto contra huésped y la mortalidad relacionada con el trasplante continúan siendo un reto para este enfoque.^{26,51}

Recomendaciones

Para los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y factores iniciales independientes de mal pronóstico es posible la realización de un alotrasplante de CPH en su carácter de condicionamiento reducido (Mini alo), luego del autotrasplante. (Tandem auto–Mini-alo).

Para la estrategia «en primera intención terapéutica», es más recomendable realizar el doble trasplante autólogo que la secuencia autotrasplante seguida de un mini alo trasplante

Criterios de inclusión. Dependerá de la condición clínica del paciente. **Estadios avanzados de la enfermedad y factores iniciales independientes de mal pronóstico** [citogenética desfavorable (del3q) y beta 2 microglobulina alta] o en **pacientes jóvenes para la patología, por debajo de 50 años que tengan no–respuesta o progresión luego de la primera línea de tratamiento o TACPH.**

CONDICIONAMIENTO PARA TRASPLANTE ALOGÉNICO

En estos casos el protocolo de condicionamiento se hará de acuerdo a los criterios de cada Centro de Trasplante.

Recomendación: un régimen de tipo **no mieloablativo**, inmunosupresor, basado en fludarabina, asociado con busulfán de acuerdo al protocolo de cada centro. Fludarabina i.v. 25 mg/m² i.v. x 5 días, busulfán v.o. 4 mg/k/día por 2 días y ATG 2,5 mg/k por día por 2 a 4 días.

No se aconseja el trasplante alogénico convencional en la estrategia estandarizada, por su elevada mortalidad.

Infusión de linfocitos de donante

Se aconseja la infusión de linfocito del donante para la estimulación del efecto injerto vs. mieloma (GVM), si no se obtiene la remisión completa post mini–alo, no hay enfermedad injerto versus huésped (GVHD) y ésta no aparece luego de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento post TPH

Se aconsejan las estrategias terapéuticas de mantenimiento postrasplante, aisladas, en forma conjunta o secuencial, que asocien drogas de acciones biológicas complementarias. Estas serán pautadas por cada equipo terapéutico en conjunto con el Centro de Trasplante:

- Talidomida.
- Talidomida dexametasona.
- Interferón.

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar. 2005)¹

La terapia de mantenimiento con interferón mostró ser beneficiosa en cuanto a la supervivencia sin evolución del cáncer (46 versus 27 meses, $P < 0,025$) y supervivencia general (75% versus 50%, $P < 0,01$) en un estudio aleatorio con 84 pacientes, después de un trasplante de médula ósea autólogo.⁴⁵ [Nivel de prueba: 1iiA]

Un mayor ensayo aleatorio con 805 pacientes, sin embargo, no mostró diferencia en cuanto a supervivencia sin avance de la enfermedad o supervivencia en general con la aplicación del interferón después del trasplante de células madre periféricas o quimioterapia convencional.⁴⁶

Recomendación: talidomida 100 a 200 mg v.o. día (máximo 400 según caso clínico) asociada o secuencial con interferón y/o dexametasona.

PACIENTES CON ENFERMEDAD PROGRESIVA EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

Planes de salvataje:

- **Ciclofosfamida – VAD (C–VAD).**
- **Etopósido, dexametasona, citarabina, cisplatino (EDAP).**
- **Altas dosis no mieloablativas de ciclofosfamida.**
- **Talidomida.**
- **Bortezomib** (inhibidor de proteasoma) en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas y que han demostrado una progresión de la enfermedad durante la última terapia.

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

Bortezomib muestra actividad en pacientes con recaídas, con una tasa de respuesta del 35% notificada en el ensayo en etapa II fundamental con una duración media de la respuesta de 12 meses.²⁸ Nivel de prueba: 3iiiDiii]

Los efectos secundarios incluyen:

- *Náuseas.*
- *Toxicidad hematológica.*
- *Neuropatía periférica.*
- *Hipotensión ortostática.*
- *Fatiga.*

Hay ensayos clínicos actualmente en curso para pacientes que no han sido previamente sometidos a tratamiento en el que se combinan bortezomib con corticosteroides, talidomida o ambas a la vez o sus análogos inmunomoduladores.⁵³

Algunos pacientes que responden a la terapia de salvataje son candidatos a altas dosis de tratamiento con trasplante alogénico (mini–alo) o autólogo.

Pacientes no elegibles para TCPH

Por la condición biológica del paciente, edad mayor de 65 años, mal estado general, patología coexistente. Entre los 65–70 años, si la edad es el único criterio de exclusión valorar, la posibilidad del TACPH).

TRATAMIENTO PRIMARIO CONVENCIONAL

Melfalán prednisona (MP) v.o. con o sin **talidomida**, valorando los riesgos y la prevención de la TVP. **MP** se prefiere para minimizar los efectos adversos, excepto cuando exista la necesidad de una respuesta rápida (por ejemplo, pacientes con lesiones líticas grandes y dolorosas y desmejoramiento de la función renal).

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

No existen pruebas determinantes de que ningún fármaco alquilante es superior a otro. Todas las dosis y pautas estándares producen resultados equivalentes.³⁰ Los dos regímenes más comunes tradicionalmente han sido MP oral (melfalán + prednisona) y ciclofosfamida más prednisona oral.^{21,29,30}

Las combinaciones de fármacos alquilantes y prednisona, dados de manera simultánea o alternante, no han logrado mostrar ser superiores a la terapia con MP.^{33,34} [Nivel de prueba: 1iiA]

Un metaanálisis de estudios en los que se compararon melfalán más prednisona con combinaciones de fármacos concluyó que ambas formas de tratamiento poseían la misma eficacia.³⁰ [Nivel de prueba: 1iiA]

Los pacientes con recaídas después de la terapia inicial con ciclofosfamida y prednisona, no tienen diferencia en cuanto a la supervivencia en general (un promedio de 17 meses) cuando se les agrupa de manera aleatoria con VBMCP o VAD.³⁵

VAD

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

El régimen de VAD ha mostrado actividad en pacientes tratados y en pacientes no tratados anteriormente, con tasas de respuesta que oscilan entre 60% y 80%.^{13,15,36} [Nivel de prueba: 3iiiDiii] Ningún estudio aleatorio respalda el uso generalizado de este régimen en pacientes que no han recibido tratamiento.

Este régimen evita la exposición temprana a los fármacos alquilantes y por tanto disminuye cualquier problema de acumulación de células madre (de ser necesario) y riesgo futuro de mielodisplasia o leucemia secundaria. Entre las desventajas tenemos la logística para una infusión de 96 horas con doxorubicina y una tasa de respuesta completa baja. Una versión alternativa al VAD substituye la doxorubicina liposomal de pegilación por doxorubicina, eliminando la necesidad de una nueva infusión, con tasas de respuesta comparables. Nivel de prueba: 3iiiDiii

Corticosteroides en alta dosis

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar. 2005)¹

Se administra una dosis de 40 mg de dexametasona oralmente durante 4 días consecutivos con la misma pauta que la utilizada para el régimen de VAD.¹⁰ Las tasas de respuesta de 60% a 70% en pacientes que anteriormente no recibieron tratamiento parecen tan altas como aquellas en pacientes tratados con VAD en este ensayo en etapa II.¹⁰ [**Nivel de prueba: 3iiiDiii**]

Las ventajas de este régimen incluyen las siguientes:

- Administración fácil.
- Ausencia de toxicidad hematológica significativa.
- Aplicable a los pacientes de edad y a aquellos con estado de desempeño deficiente.
- Evita la quimioterapia con fármacos alquilantes que podría aplicarse mejor más adelante.

Ningún estudio aleatorio respalda el uso generalizado de alta dosis de dexametasona con talidomida o sin esta.

Talidomida – Dexametasona

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

Talidomida (fármaco antiangiogénesis). La talidomida se administra oralmente a diario (en general entre 50 mg y 200 mg) y ha demostrado actividad en pacientes tratados y no tratados previamente.^{11,12,16,18} [**Nivel de prueba: 3iiiDiii**]

No se conoce el mecanismo de acción, pero puede incluir antiangiogénesis, interferencia con moléculas de adhesión y liberación de citocinas. La talidomida se ha combinado con dexametasona para tasas de respuesta de 70% a 80% en pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente; la durabilidad y las consecuencias a largo plazo de esta terapia primaria continúan sin conocerse.^{12,37} [**Nivel de prueba: 3iiiDiii**]

Ningún estudio aleatorio respalda el uso generalizado de alta dosis de dexametasona con talidomida. Los efectos secundarios comunes de la talidomida incluyen la sedación, el estreñimiento, la neuropatía periférica y la trombosis venosa profunda (28% en un informe cuando se combinó talidomida con dexametasona).

La anticoagulación profiláctica con warfarina o heparina de peso molecular bajo se encuentra bajo evaluación clínica; las recomendaciones deberán esperar hasta que se lleven a cabo más ensayos clínicos.^{12,37} La talidomida tiene toxicidad hematológica mínima y es fácilmente administrable. Ensayos clínicos evalúan las sustancias análogas inmunomoduladoras de la talidomida. Se analizan también combinaciones de talidomida, dexametasona y quimioterapia convencional.^{33,37}

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Corticoides.

Interferón.

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

Los pacientes con mieloma que responden al tratamiento muestran un descenso progresivo de la proteína M hasta alcanzar un punto estable; los tratamientos subsiguientes con dosis convencionales no conllevan ninguna mejora. Esto ha llevado a los investigadores a preguntarse por cuánto tiempo debe de continuarse el tratamiento.

Tres ensayos clínicos consideraron el papel que desempeñan las terapias de mantenimiento^{54,55,56}; ninguna identificó mejoría notable en el tiempo de supervivencia. En un estudio único,⁵⁶ se observó que la terapia de mantenimiento con MP prolongó la duración de la remisión inicial (31 meses) comparado con la no administración de tratamiento de mantenimiento (23 meses). Sin embargo, no se observó ningún efecto en la supervivencia general porque la mayoría de los pacientes que recayeron en el grupo del estudio sin terapia de mantenimiento respondieron de nuevo a MP, mientras que los que se encontraban en mantenimiento con MP no respondieron a tratamiento adicional.

La mayoría de los terapeutas recomiendan continuar con la terapia de inducción durante al menos 12 meses. El grupo canadiense⁵⁶ indica que se continúe con la quimioterapia de inducción siempre que la proteína M continúe decayendo; la terapia se puede interrumpir después de que la proteína M alcance un punto estable y permanezca estable durante 4 meses.

Se ha informado en varios ensayos que la terapia de mantenimiento con interferón alfa prolonga la duración de la remisión inicial.^{57,58,59,60} Aunque el impacto del mantenimiento con interferón en la supervivencia sin enfermedad y general ha variado de manera significativa entre los ensayos clínicos, se llevó a cabo un metaanálisis con 1.543 pacientes tratados en 12 estudios y asignados de manera aleatoria para recibir mantenimiento con interferón; se determinó a través de la observación que el mantenimiento con interferón se relacionó con mejoría en la supervivencia libre de recaída (27% contra 19% a los 3 años, $P < 0,00001$) y la su-

pervivencia general (12% probabilidad de reducción, $P=0,04$).⁶¹ En esta población, los efectos secundarios pueden ser substanciales y se deben sopesar contra el beneficio potencial de la duración de la respuesta.⁶²

El ensayo de 125 pacientes que respondieron a la inducción con VAD de primera línea asignados de forma aleatoria a corticosteroides de mantenimiento de 10 miligramos o 50 miligramos en días alternos reveló mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (14 meses en comparación con 5 meses, $P=0,003$) y la supervivencia general (de 36 meses en comparación con 26 meses, $P=0,05$) para las dosis más altas de corticosteroides.⁶³ [Nivel de prueba: 1iiiA]

Recomendación: talidomida 50 a 100 mg v.o./día asociada o secuencial con interferón y/o dexametasona.

TRATAMIENTO DE SALVATAJE

MM refractarios. Menos de 50% de descenso en la proteína M y/o progresión de lesiones ósea o hipercalcemia o menos del 50% en el descenso del volumen de un plasmocitoma

- Ciclofosfamida–VAD.
- EDAP (etopósido, dexametasona, citarabina, cisplatino) en protocolos de investigación.
- Altas dosis de ciclofosfamida.
- Talidomida.
- Bortezomib.
- Talidomida–dexametasona.
- DT–PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido) en protocolos de investigación.
- Trasplante alogénico semiablatoivo.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Bifosfonatos mensual: Pamidronato.

Es el recomendado para los pacientes con MM con enfermedad ósea incluyendo osteopenia A1. El zoledronato es más potente; puede administrarse más rápidamente pero tiene beneficios equivalentes.

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar.2005)¹

Terapia con bisfosfonato. Un ensayo aleatorio doble ciego de pacientes con mieloma en estadio III mostró que una dosis intravenosa mensual de pamidronato reduce significativamente las fracturas patológicas, el dolor en los huesos, la compresión de la médula espinal y la necesidad de irradiación ósea (se informó que el grupo tratado presentó un 38% de problemas de tipo esquelético en comparación con 51% del grupo con placebo después de 21 meses de terapia, $P=0,015$).⁶⁴ [Nivel de prueba: 1iDii] Además, aumentó la supervivencia (la supervivencia media fue de 21 meses en comparación con 14 meses) para aquellos pacientes que recibieron pamidronato y quimioterapia de segunda línea o mayor.

Una comparación aleatoria de pamidronato versus ácido zoledrónico en 518 pacientes con mieloma múltiple, mostró una eficacia equivalente en relación a las complicaciones relacionadas con el esqueleto.⁶⁵ [Nivel de prueba: 1iDii]

Las lesiones líticas de la espina deben ser irradiadas si están asociadas a un plasmocitoma extramedular (paraespinal), si existe destrucción dolorosa de un cuerpo vertebral, o si se obtiene evidencia de compresión del cordón espinal a través de una TC o RM.

El dolor de espalda causado por la osteoporosis y por fracturas pequeñas por compresión de las vértebras responde mejor a la quimioterapia. La radiación extensiva a la columna vertebral o a los huesos largos para la osteoporosis difusa puede llevar a supresión prolongada de la hemopoyesis, y por tanto se recomienda sólo en raras ocasiones.⁶⁶ Los bisfosfonatos resultan útiles para retardar o revertir la osteopenia que es común en los pacientes con mieloma.⁶⁴

Hipercalcemia: hidratación con SF, furosemide, bifosfonatos, esteroides y/o calcitonina.

Hiperviscosidad sintomática: plasmaféresis.

Anemia, especialmente aquellos con IR: eritropoyetina.

Para prevenir infecciones: inmunoglobulina i.v., vacuna antineumocócica y antigripal; la profilaxis contra *Pneumocistis carinii*, herpes y antifúngica debe ser considerada en pacientes que reciben altas dosis de dexametasona.

Amiloidosis

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar. 2005)¹

La amiloidosis primaria puede resultar en disfunción orgánica severa, especialmente en los riñones, el corazón o los nervios periféricos. Dos ensayos aleatorios mostraron superviven-

cia general prolongada con el uso de quimioterapia o quimioterapia más colchicina en comparación con colchicina sola.^{67,68} **[Nivel de prueba: 1iiA]** Se ha propuesto un trasplante autólogo de células madre periféricas para aquellos pacientes que reúnen las condiciones, donde las series no aleatorias informan de remisiones hematológicas completas y mejoras en los daños orgánicos inducidos por la amiloide.⁶⁹ En unas series retrospectivas en las que se compararon 63 pacientes en cada grupo entre el trasplante y la quimioterapia estándar, las tasas de supervivencia en general favorecieron al trasplante de la siguiente manera: 89% versus 71% en 1 año, 81% versus 55% en 2 años, y 71% versus 41% en 4 años.⁷⁰ **[Nivel de prueba: 3iiiA]** La mortalidad de un 13% relacionada con el trasplante tanto en esta serie como en otras, refleja las dificultades envueltas con la quimioterapia de alta dosis en los pacientes de mayor edad con disfunción orgánica.^{69,70} No se anticipa un estudio aleatorio que confirme los beneficios del trasplante autólogo.⁷¹ Al igual que sucede con todas las discrasias de células plasmáticas, existen nuevas terapias biológicas bajo evaluación clínica.⁷¹ Los índices elevados de sueros de las troponinas cardíacas y los péptidos natriuréticos cerebrales son factores de pronósticos precarios. Una propuesta del sistema de estadificación para la amiloidosis sistémica primaria, basada en estos índices séricos, requiere de confirmación prospectiva independiente.⁷²

MIELOMA SOLITARIO ÓSEO O EXTRA-ÓSEO

Radioterapia focal.

Seguimiento:

- Cuantificación de Inmunoglobulinas, PEF cada 3 o 6 meses, o según síntomas.
- Hemograma.
- Radiografías óseas anuales o según síntomas.
- BMO según síntomas.
- TC o RM cada 6 meses por 1 año y luego según síntomas.

FORTALEZA DE LOS CRITERIOS DE VALORACIÓN

Instituto Nacional del Cáncer (US NIH: mar. 2005)¹

Niveles de pruebas para los estudios sobre tratamiento de cáncer en adultos

Los criterios de valoración comúnmente medidos para estudios de tratamiento de cáncer en adultos están enumerados a continuación en orden descendente de fortaleza:

A. Mortalidad total (o supervivencia general a partir de un punto definido en el tiempo).

Este resultado es sin duda alguna el más importante para los pacientes y es también el que se define con más facilidad y está sujeto a un sesgo menor por parte de los investigadores.

B. Mortalidad por causa específica (o mortalidad por causa específica a partir de un punto definido en el tiempo).

Aunque esto puede ser de suma importancia biológica en intervenciones para enfermedades específicas, es un criterio de valoración más subjetivo que la mortalidad total y más sujeto al sesgo de los investigadores en su determinación. También puede pasar por alto efectos importantes de la terapia que en realidad acortan la supervivencia general.

C. Evaluación cuidadosa de la calidad de vida.

Este es un criterio de valoración sumamente importante para los pacientes, por lo que la documentación cuidadosa de este criterio de valoración dentro de un estudio de diseño fuerte es suficiente para que la mayoría de los médicos incorporen un tratamiento a sus prácticas

D. Substitutos indirectos.

i Supervivencia sin enfermedad.

ii Supervivencia sin evolución de la enfermedad.

iii Tasa de respuesta tumoral.

Todos estos criterios de valoración están sujetos a la interpretación de los investigadores. Más importante aún: no se traducen automáticamente en beneficio directo para el paciente, como la supervivencia o la calidad de vida. Sin embargo, es racional en muchas circunstancias usar un tratamiento que mejora estos criterios de valoración indirectos, mientras se aguarda un final más definitivo que apoye su uso.

Nivel de prueba 1iDii

Ensayo clínico aleatorio, controlado, doble ciego con supervivencia libre de evolución como criterio de valoración.

Nivel de prueba 1iiA

Ensayo clínico aleatorio, controlado, no ciego con mortalidad total como criterio de valoración.

Nivel de prueba 3iiiA

Series de casos no consecutivos con mortalidad total como criterio de valoración.

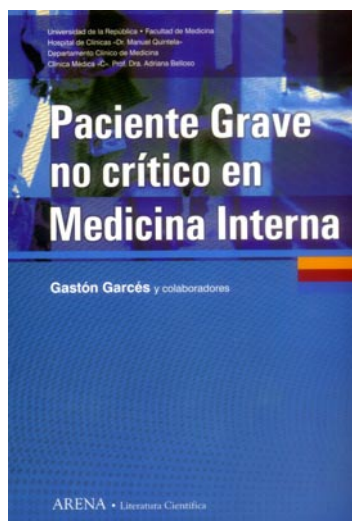
Nivel de prueba *3iiiDiii*

Series de casos no consecutivos con tasa de respuesta tumoral como criterio de valoración.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute: Mieloma múltiple y otras neoplasias de células plasmáticas: (PDQ) Tratamiento Versión Profesional de Salud
2. Zandecki M, Facon T, Preudhomme C, et al. Significance of circulating plasma cells in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 14 (5-6): 491-6, 1994.
3. Billadeau D, Van Ness B, Kimlinger T, et al. Clonal circulating cells are common in plasma cell proliferative disorders: a comparison of monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, and active myeloma. *Blood* 88 (1): 289-96, 1996.
4. Gertz MA, Li CY, Shirahama T, et al. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med* 148 (4): 929-33, 1988.
5. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 75 (4): 823-30, 1990.
6. Greipp PR, Witzig T: Biology and treatment of myeloma. *Curr Opin Oncol* 8 (1): 20-7, 1996
7. He Y, Wheatley K, Clark O, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD004023, 2003.
8. Hjorth M, Hellquist L, Holmberg E, et al. Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. *Myeloma Group of Western Sweden. Eur J Haematol* 50 (2): 95-102, 1993.
9. Riccardi A, Mora O, Tinelli C, et al. Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. Br J Cancer* 82 (7): 1254-60, 2000.
10. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 80 (4): 887-90, 1992.
11. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 17 (4): 775-9, 2003.
12. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 21 (1): 16-9, 2003.
13. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 33 (2): 86-9, 1990.
14. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 105 (1): 127-30, 1999.
15. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Br J Cancer* 71 (2): 326-30, 1995.
16. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al.: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341 (21): 1565-71, 1999.
17. Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, et al.: Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin Proc* 79 (7): 875-82, 2004.
18. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 109 (1): 89-96, 2000.
19. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 20 (21): 4319-23, 2002.
20. Bergsagel DE: Chemotherapy of myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, et al., eds.: *Myeloma: Biology and Management*. 2nd ed. Oxford, England: Oxford University Press, 1998, pp 269-302.
21. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med* 335 (2): 91-7, 1996
22. Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al. Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 19 (17): 3771-9, 2001.
23. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood* 95 (1): 7-11, 2000.
24. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. 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* 95 (12): 4008-10, 2000.
25. Reynolds C, Ratanatharathorn V, Adams P, et al.: Allogeneic stem cell transplantation reduces disease progression compared to autologous transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 27 (8): 801-7, 2001.
26. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.: Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 20 (5): 1295-303, 2002.
27. Bladé J, Vesole DH, Gertz Morie: High-dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 102 (10): 3469-70, 2003.
28. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al.: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348 (26): 2609-17, 2003.
29. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS: Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 10 (2): 334-42, 1992.
30. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol* 16 (12): 3832-42, 1998.
31. Durie BG, Dixon DO, Carter S, et al.: Improved survival duration with combination chemotherapy induction for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 4 (8): 1227-37, 1986.
32. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al.: DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 21 (14): 2732-9, 2003.
33. Bladé J, San Miguel JF, Alcalá A, et al.: Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol* 11 (6): 1165-71, 1993.

34. Oken MM, Harrington DP, Abramson N, et al.: Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer* 79 (8): 1561-7, 1997.
35. Mineur P, Ménard JF, Le Loët X, et al.: VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisone therapy (protocol MY 85). *Br J Haematol* 103 (2): 512-7, 1998.
36. Browman GP, Belch A, Skillings J, et al.: Modified adriamycin-vincristine-dexamethasone (m-VAD) in primary refractory and relapsed plasma cell myeloma: an NCI (Canada) pilot study. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Br J Haematol* 82 (3): 555-9, 1992
37. Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al.: Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma* 4 (1): 32-5, 2003
38. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al.: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348 (19): 1875-83, 2003
39. Goldschmidt H, Heigenbart U, Wallmeier M, et al.: Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 98 (3): 736-44, 1997.
40. Siegel DS, Desikan KR, Mehta J, et al.: Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 93 (1): 51-4, 1999.
41. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.: Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 114 (3): 600-7, 2001.
42. Segeren CM, Sonneveld P, van der Holt B, et al.: 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* 101 (6): 2144-51, 2003.
43. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349 (26): 2495-502, 2003.
44. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al.: Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 104 (10): 3052-7, 2004.
45. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al.: A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 102 (2): 495-502, 1998
46. Barlogie B, Kyle R, Anderson K, et al.: Comparable survival in multiple myeloma (MM) with high dose therapy (HDT) employing MEL 140 mg/m² + TBI 12 Gy autotransplants versus standard dose therapy with VBMCP and no benefit from interferon (IFN) maintenance: results of Intergroup Trial S9321. [Abstract] *Blood* 102 (11): A-135, 2003.
47. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al.: Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13 (6): 1312-22, 1995.
48. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al.: Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 87 (3): 1196-8, 1996
49. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.: Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 18 (16): 3031-7, 2000.
50. Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H, et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 121 (3): 411-8, 2003.
51. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al.: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 102 (9): 3447-54, 2003
52. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al.: High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after autotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 97 (9): 2574-9, 2001.
53. Mitchell BS: The proteasome--an emerging therapeutic target in cancer. *N Engl J Med* 348 (26): 2597-8, 2003.
54. Cohen HJ, Bartolucci AA, Forman WB, et al.: Consolidation and maintenance therapy in multiple myeloma: randomized comparison of a new approach to therapy after initial response to treatment. *J Clin Oncol* 4 (6): 888-99, 1986
55. Alexanian R, Gehan E, Haut A, et al.: Unmaintained remissions in multiple myeloma. *Blood* 51 (6): 1005-11, 1978
56. Belch A, Shelley W, Bergsagel D, et al.: A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 57 (1): 94-9, 1988.
57. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S, et al.: Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 322 (20): 1430-4, 1990
58. Westin J, Rödger S, Turesson I, et al.: Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. Cooperative Study Group. *Br J Haematol* 89 (3): 561-8, 1995.
59. Osterborg A, Björkholm M, Björemann M, et al.: Natural interferon-alpha in combination with melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma stages II and III: a randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. *Blood* 81 (6): 1428-34, 1993.
60. Browman GP, Bergsagel D, Sicheri D, et al.: Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 13 (9): 2354-60, 1995.
61. The Myeloma Trialists' Collaborative Group.: Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol* 113 (4): 1020-34, 2001
62. Zee B, Cole B, Li T, et al.: Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of interferon maintenance in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 16 (8): 2834-9, 1998.
63. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al.: Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 99 (9): 3163-8, 2002.
64. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.: Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 593-602, 1998.
65. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98 (8): 1735-44, 2003.
66. Catell D, Kogen Z, Donahue B, et al.: Multiple myeloma of an extremity: must the entire bone be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1): 117-9, 1998.
67. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al.: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 336 (17): 1202-7, 1997.
68. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al.: Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 100 (3): 290-8, 1996



Lectura recomendada
Médicos generalistas, postgrados,
estudiantes de Medicina.

<http://www.dcmecina.edu.uy>

69. Skinner M, Sanchorawala V, Seldin DC, et al.: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 140 (2): 85-93, 2004
70. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al.: Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 103 (10): 3960-3, 2004
71. Mehta J, Gerta MA, Dispenzieri A: High-dose therapy for amyloidosis: the end of the beginning? *Blood* 103 (10): 3612-3, 2004.
72. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al.: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 22 (18): 3751-7, 2004.

ANEXO 1

VAD

Vincristina	0.4 mg/ m ² IC i.v. Días 1 al 4
Doxorrubicina	9 mg/m ² IC i.v. Días 1 al 4
Dexametasona	40 mg Días v.o. 1 al 4, 9 al 12*, 17 al 20
*Ciclo 1 únicamente	

Se repite cada 4-5 semanas

Talidomida /Dexametasona

Talidomida	50 mg - 200 mg / v.o. día
Dexametazona	40 mg Días 1 al 4, 9 al 12*, 17 al 20
*Ciclo 1 únicamente	

Altas dosis de Ciclofosfamida

Ciclofosfamida	3.600 mg/m ² con G-CSF y mesna
----------------	-------------------------------------------

VBMCP (M2)

Vincristina	1,2 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
BCNU	20 mg/m ² i.v. d1
Melfalán	8 mg/m ² v.o. d 1-4
Ciclofosfamida	400 mg/m ² i.v. d1
Prednisona	40 mg/m ² v.o. d 1-7, 20 mg/m ² v.o. d 8-14 ciclos 1 y 3
Cada 5 semanas	

VMCP/ VBAP

Vincristina	1 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
Melfalán	6 mg/m ² v.o. d 1-4
Ciclofosfamida	125 mg/m ² vo d 1-4
Prednisona	60 mg/m ² v.o. d 1-4
Cada 3 semana alternando con VBAP	

VBAP

Vincristina	1 mg/m ² (max 2 mg) i.v. d 1
BCNU	30 mg/m ² i.v. d 1
Ciclofosfamida doxorrubicina	30 mg/m ² i.v. d 1
Prednisona	20 mg/m ² v.o. d 1-4

GRUPO URUGUAYO DE MIELOMA [GUM]