

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

## Cuadernos de Hematología

*Dra. María Victoria Mateos Manteca  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario de Salamanca*

## Resumen

---

- El objetivo principal del tratamiento de pacientes con MM mayores de 65 años debe ser alcanzar la remisión completa, pues va a ir asociado con tiempos hasta progresión y supervivencias globales más prolongadas.
- Es importante en este grupo de pacientes evaluar la eficacia y la toxicidad para intentar mantener la calidad de vida de los pacientes.
- Las combinaciones basadas en melfalán y prednisona más un nuevo fármaco (talidomida, lenalidomida y bortezomib) son los nuevos estándares de tratamiento para estos pacientes, los cuales pueden ser optimizados manejando diferentes dosis, esquemas y vías de administración.
- La neuropatía periférica y los fenómenos trombóticos son los efectos secundarios más relevantes del tratamiento con bortezomib e inmunomoduladores, respectivamente, que hay que manejar correctamente, especialmente en los pacientes mayores de 65 años.

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

*Dra. María Victoria Mateos Manteca*

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) afecta principalmente a personas de edad avanzada y, de hecho, la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico tienen más de 70 años. En el momento actual, sigue siendo una enfermedad incurable, aunque la evolución y la supervivencia de los pacientes con MM ha mejorado en los últimos años. No obstante, esta mejoría ha afectado fundamentalmente a los pacientes jóvenes, con un beneficio marginal para los mayores de 65 años<sup>1</sup>. De hecho, melfalán y prednisona (MP) ha sido el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes durante los últimos 30 años, con una tasa global de respuestas ( $\geq$  respuesta parcial, RP) del 40-60%, pero con tan sólo un 2-3% de remisiones completas (RC), lo que conlleva supervivencias globales no superiores a los dos años<sup>2</sup>. En el momento actual, la introducción de nuevos fármacos, como los inhibidores de proteosomas (bortezomib) y los inmunomoduladores (talidomida y lenalidomida), tanto en recaída como en nuevo diagnóstico, están cambiando el panorama de tratamiento, especialmente en este grupo de pacientes, y hace que no sólo estén cambiando las opciones de tratamiento, sino también los objetivos principales del tratamiento de estos pacientes mayores. En este capítulo revisaremos en primer lugar el impacto de la respuesta en la evolución de los pacientes mayores de 65 años, así como las opciones de tratamiento de primera línea.

## Impacto de la respuesta

La respuesta al tratamiento constituye el principal factor pronóstico en los pacientes con MM y se sabe que la obtención de la RC se asocia a supervivencias libre de progresión y global prolongadas con respecto a los pacientes que no llegan a alcanzar RC<sup>3</sup>; sin embargo, como hemos mencionado previamente, con el estándar MP las RC son muy escasas (<2%) y, por tanto, su relación con el impacto en la supervivencia no era un tema importante en el pasado. Sin embargo, la introducción de nuevas combinaciones ha aumentado de una manera significativa la tasa de RC y se ha visto cómo, globalmente, la mejor calidad de la respuesta se relaciona con una supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en algunos de ellos, más prolongada. Además, la obtención de RC se asocia con beneficio en otros parámetros como puede ser el tiempo hasta requerir iniciar un nuevo tratamiento (TNT) o el intervalo libre de tratamiento (TFI), parámetros muy útiles porque traducen una mejor calidad de vida de los pacientes<sup>4</sup>. Además, con los nuevos fármacos se ha visto que, incluso los pacientes mayores, alcanzan remisiones de alta calidad, remisiones completas por inmunofenotipo, que se relacionan igualmente con supervivencias más prolongadas<sup>5</sup>.

## Opciones de tratamiento

### Talidomida

En pacientes con MM de nuevo diagnóstico >65 años se han realizado seis ensayos clínicos aleatorizados comparando MP con MP más talidomida (MPT)<sup>6-11</sup>. En todos ellos, la tasa  $\geq$ RP, así como la RC fue superior para MPT (20-30% de mejoría con respecto a MP, con RC entre un 2-16%), así como también la supervivencia libre de progresión (SLP) (un beneficio entre 2 y 10 meses); sin embargo, sólo en tres de ellos se observó un beneficio en la supervivencia global (SG) (tabla I). Con respecto a la toxicidad observada con MPT, merece la pena destacar la incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), entre un 6 y 12%, neuropatía periférica (NP) entre un 6 y 20% de grado 3 ó superior, así como hasta un 40% de interrupciones prematuras debido a toxicidad. Respecto a otras combinaciones basadas en talidomida, Ludwig y cols. han realizado un ensayo en el que 276 pacientes fueron randomizados a recibir talidomida y dexametasona (TD), o bien, MP<sup>12</sup>. Aunque TD fue superior en  $\geq$ RP (68% vs. 50%), este beneficio no se tradujo en SLP y SG prolongadas y, de hecho, la SG fue significativamente más corta en TD (20 meses) en los pacientes mayores de 75 años, lo cual está relacionado con una toxicidad y mortalidad significativamente más elevadas. En este sentido conviene señalar que las dosis de talidomida utilizadas en este ensayo quizás son excesivas, especialmente para enfermos mayores, así como dosis elevadas de dexametasona. Por último, el grupo inglés ha comparado TD más ciclofosfamida (CTDa) con MP e, igualmente, la tasa de  $\geq$ RP y RC es superior para CTDa (82% vs. 49% y 22 vs. 5%), con ventaja en la SLP, pero no en la SG<sup>13</sup>.

### Lenalidomida

El Grupo Italiano de MM (GIMEMA) realizó un ensayo clínico fase I/II en 53 pacientes asociando Len con el estándar MP<sup>14</sup>. Durante la fase I del ensayo se definió la dosis apropiada de Len (10 mg/día durante 21 días) en combinación con MP (melfalán a 0,18 mg/kg y prednisona 2 mg/kg durante los cuatro primeros días de cada ciclo) y, con respecto a la eficacia, si se seleccionan los 21 pacientes que recibieron Len-MP a la dosis óptima, la tasa de RC fue del 24% con una tasa global de  $\geq$ RP del 81%; En cuanto al perfil de toxicidad, éste es aceptable, siendo la neutropenia el acontecimiento adverso grados 3-4 más frecuente (52%); otras toxicidades incluyen la cutánea (9%), infecciones (9%) y fenómenos tromboembólicos (5%), a pesar de la profilaxis antitrombótica. Basado en este ensayo piloto, se puso en marcha un estudio aleatorizado comparando Len-MP seguido de Len como mantenimiento con Len-MP sin mantenimiento y con MP solo en 459 pacientes. La tasa de  $\geq$ RP y RC fue inferior para MP (49 y 5%, respectivamente), comparada con Len-MP (67 y 13%, respectivamente), y con Len-MP más Len (77 y 18%, respectivamente),

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

Dra. María Victoria Mateos Manteca

Tabla I

Esquemas de tratamiento con nuevos agentes en pacientes con MM de nuevo diagnóstico >65 años					
Régimen	N	≥PR (CR)	PFS/TTP	OS	Referencias
<b>Esquemas basados en Talidomida</b>					
MPT (Tal mantenimiento) vs. MP (no mantenimiento)	129 vs. 126	69% (16%) vs. 48% (7%)	21,8 m vs. 14,5 m	45 m vs. 47,6 m	Palumbo A. Blood 2008;112:3110-14
MPT (72 semanas) vs. MP (72 semanas)	125 vs. 196	76% (13%) vs. 35% (2%)	27,5 m vs. 17,8 m	51,5 m vs. 33 m	Facon T. Lancet 2007; 370:1209-18
MPT (72 semanas) vs. MP (72 semanas) (mayores de 75 años)	117 vs. 116	62% (7%) vs. 31% (1%)	24,1 m vs. 18,5 m	44 m vs. 29 m	Hulin C. J Clin Oncol 2009;27:3664-700
MPT (Tal mantenimiento) vs. MP (no mantenimiento)	165 vs. 168	66% (2%) vs. 47% (2%)	13 m vs. 9 m	37 m vs. 30 m	Wijermans P. J Clin Oncol 2010;28:3160-6
MPT (Tal mantenimiento) vs. MP (no mantenimiento)	182 vs. 181	42% (6%) vs. 28% (3%)	20 m vs. 18 m	29 m vs. 33 m	Waage A. Blood 2010; 116:1405-18
MPT vs. MP	60 vs. 60	58% (9%) vs. 38% (9%)	21 m vs. 14 m	26 m vs. 28 m	Beksac M et al. Eur J Haemat 2010;86:16-22
Thal-Dex vs. MP	145 vs. 144	42% (2%) vs. 37% (2%)	16,7 m vs. 20,7 m	41,5 m vs. 49,4 m	Ludwig H. Blood 2009;113:3435-42
CTDa vs. MP	429 vs. 425	83% (21%) vs. 46% (4%)	NA	35 m vs. 31 m	Morgan G. Blood 2009;114:352a
Thal-Dex-PegDL	50	88% (34%)	57% a 3 años	74% a 3 años	Offidani M. Blood 2006;108:2159-64
<b>Esquemas basados en Lenalidomida</b>					
Len-Dex vs. Len-dex	223 vs. 222	81% (5%) vs. 70% (4%)	19 m vs. 25 m	67% a 2 años vs. 82% a 2 años	Rajkumar SV. Lancet Oncol 2010;11:29-37
MPR (Len mantenimiento)	54	81% (24%)	28.5 m	91% a 2 años	Palumbo A. J Clin Oncol 2007;25:4459-65
MPR (Len mantenimiento) vs. MPR vs. MP	152 vs. 153 vs. 154	77% (18%) vs. 67% (13%) vs. 49% (5%)	31 m vs. 13,2 m vs. 13 m	92% a 1 año vs. - vs. 92% a 1 año	Palumbo A. Blood 2010;114:622a
<b>Esquemas basados en Bortezomib</b>					
VMP	60	89% (32%)	28 m	85% a 3 años	Mateos MV. Haematol 2008;93:560-5
VMP vs. MP	344 vs. 338	71% (30%) vs. 35% (4%)	24 m vs. 16,6 m	NR vs. 43 m	San Miguel JF. N Eng J Med 2008;359:906-17
VMP* vs. VTP*	130 vs. 130	81% (20%) vs. 79% (27%)	34 m vs. 23 m	80% a 3 años vs. 64% a 3 años	Mateos MV. Lancet Oncol 2010;11(10):934-41
VMP vs. VMPT (V mantenimiento)	257 vs. 254	81% (24%) vs. 89% (38%)	42% a 3 años vs. 58% a 3 años	89% a 3 años vs. 89% a 3 años	Palumbo A. J Clin Oncol 2010;28(34): 5101-9

MPT: Melfalán, Prednisona + Talidomida; MP: Melfalán + Prednisona; CTDa: Cyclofosfamida, Talidomida y dosis atenuada Dexametasona; PegDL: Doxorubicina liposomal pegilada; ≥PR: ≥Respuesta parcial; CR: Remisión completa; PFS: Supervivencia sin progresión; OS: Supervivencia total. Len: Lenalidomida; R: Lenalidomida; MPR: Melfalán, Prednisona + Lenalidomida; NR: No alcanzada; VMP: Bortezomib, Melfalán + Prednisona; VTP: Bortezomib, Talidomida + Prednisona; VMPT: Bortezomib, Melfalán, Prednisona + Talidomida

\*VMP y VTP, estos grupos fueron aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento con VT o VP

con una ventaja significativa en la SLP para Len-MP más Len (31 meses) con respecto a los otros dos grupos, en que la mediana de SLP fue de 13 meses; no se han observado todavía ventajas en la SG<sup>15</sup>.

En un intento por evitar el uso de agentes alquilantes, se ha comparado Len más altas dosis de Dex (40 mg en tres pulsos) con Len más bajas dosis de Dex (40 mg semanales); la incidencia de acontecimientos adversos hematológicos y, principalmente no hematológicos, fue significativamente más baja para Len-bajas dosis Dex (infección 19% vs. 9%), fenómenos tromboembólicos (18% vs. 6%), lo que se ha traducido en una SG estimada a 1 año significativamente superior para la rama de las bajas dosis de Dex, en la población global (96% vs. 87%), así como en el grupo de pacientes mayores de 65 años (94% vs. 83%), constituyendo ésta una atractiva opción de tratamiento ya que combina un nuevo agente de elevada eficacia con bajas dosis de Dex sin utilizar agentes alquilantes, evitando así la toxicidad que su uso conlleva<sup>16</sup>.

## Inhibidores de proteosomas: Bortezomib (Bz, Velcade®-V)

Bz (V) fue el primer inhibidor de proteosomas utilizado en la práctica clínica, y ya hay otros en fase de desarrollo clínico intentando optimizar su uso en pacientes con MM. El Grupo Español de Mieloma (GEM/Pethema) realizó un ensayo fases I/II en el cual Bz fue combinado con el estándar MP (V-MP)<sup>17</sup>, estableciendo 1,3 mg/m<sup>2</sup> como la dosis óptima de Bz en combinación con MP, con resultados muy prometedores de eficacia (88% de  $\geq$ RP y 32% RC), con una mediana de SLP de 27,2 meses. Este ensayo fue la justificación del ensayo VISTA en que V-MP ha sido comparado con MP de forma aleatorizada en >600 pacientes<sup>18</sup>; en este estudio se ha demostrado que V-MP prolonga significativamente la mediana del TTP con respecto a MP (24 meses vs. 16,6), así como la supervivencia global (68,5% a 3 años vs. 54%), manteniéndose este beneficio tras más de 3 años de mediana de seguimiento e incluso, a pesar que el 44% de los pacientes en MP cruzaron a recibir V-MP en el momento de la recaída y también tras recibir tratamientos de rescate debido a recaída o progresión de la enfermedad. Además, las respuestas a V-MP fueron rápidas y duraderas, con un 30% de RC, lo que se ha asociado a TNT y TFI significativamente prolongados, lo cual pone de manifiesto que V-MP es un tratamiento óptimo para ser utilizado en primera línea porque produce una elevada tasa de RC, lo cual se asocia con TTP y SG más prolongadas y, aun cuando se produzca recaída de la enfermedad y los pacientes reciban tratamiento de rescate, el beneficio en la SG sigue manteniéndose. La toxicidad ha sido manejable, si bien merece la pena destacar que un 19% de los pacientes en V-MP presentaron toxicidad gastrointestinal grado 3 ó superior y un 13% neuropatía periférica, y éstos son los puntos más importantes en los que hay que incidir para intentar optimizar el uso de V-MP.

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

*Dra. María Victoria Mateos Manteca*

En este sentido, el Grupo Español de Mieloma ha realizado un ensayo aleatorizado comparando V-MP con V-TP en pacientes mayores de 65 años, pero basando la inducción con estos esquemas en la administración de un ciclo intensivo en que Bz se administraba dos veces por semana seguido de cinco ciclos en que Bz se administra sólo una vez por semana, con el objetivo de disminuir la toxicidad observada en el VISTA e intentar mantener la eficacia. Para conseguir el último objetivo, ya que una inducción con seis ciclos puede quedar corta, se prolongó con un mantenimiento con VT o VP de tres años de duración en que Bz se administra un ciclo convencional cada 3 meses. La tasa de respuestas fueron similares en los dos grupos de inducción (81% vs. 79% y 20% vs. 27% de RC para V-MP y V-TP, respectivamente), con una reducción significativa de la incidencia de NP (5% comparada con 13% en el VISTA). El mantenimiento fue capaz, además, de aumentar la tasa de RC hasta un 42%. Globalmente, además, la mediana de SLP se prolongó hasta 31 meses, con un 70% de SG a 3 años, lo que fue similar al VISTA<sup>19</sup>.

En la misma línea, el Grupo Italiano (GIMEMA) ha comparado VMP con una combinación cuádruple (VMPT) seguido este segundo brazo de mantenimiento con VT. El esquema era bisemanal inicialmente pero, debido a la toxicidad, se pasó a semanal; este cambio produjo, al igual que en el estudio español, una reducción significativa de la NP, del 15 al 3%. La tasa de respuestas fue superior para VMPT+VT comparada con VMP (86% vs. 79%, con 34% vs. 21% de RC) y una mediana de SLP de 37 meses frente a 27 meses para VMPT+VT y VMP, respectivamente<sup>20</sup>.

Otro aspecto a optimizar en el tratamiento de los pacientes mayores de 65 años es cambiar la vía de administración de Bz, ya que se han publicado recientemente los resultados del estudio aleatorizado comparando la vía intravenosa con la subcutánea de Bz, donde se observan tasas de respuesta, RC, tiempo hasta la progresión y SLP idénticas en ambos brazos (54% de  $\geq$ RP, con 10-12% de RC y medianas de tiempo hasta la progresión de 9,4 y 10,4 meses para la formulación intravenosa y subcutánea, respectivamente), pero una reducción significativa en la incidencia de NP (mayor de grado 3, 16% vs. 6%). Esta formulación no está todavía aprobada, pero cuando esto ocurra podrá contribuir, junto con la administración semanal, a una importante optimización del tratamiento de los pacientes mayores de 65 años<sup>21</sup>.

## Impacto de las nuevas combinaciones en los pacientes con citogenética de alto riesgo

Se acepta que la presencia de t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q) por citogenética convencional, cariotipo complejo o presencia de hipodiploidía son factores que definen a un grupo de pacientes de alto riesgo. Los datos acerca de

la eficacia de talidomida en este grupo de pacientes no son claros. El estudio inicial de talidomida como agente único demostró que los pacientes con del(13q) tenían una supervivencia acortada<sup>22</sup>; los estudios MPT no han realizado subanálisis en pacientes de alto riesgo, y los estudios de mantenimiento con talidomida indican, en principio, que no beneficia a pacientes con del(13q) o del(17p)<sup>23</sup>.

Con respecto a la lenalidomida, su papel en pacientes de alto riesgo no está bien definido y así, mientras que el grupo canadiense ha mostrado que lenalidomida podía vencer el mal pronóstico de las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, con excepción de la del(17p)<sup>24</sup>, el grupo francés ha mostrado que la t(4;14) y la del(13q) también mantienen el mal pronóstico en pacientes bajo tratamiento con lenalidomida<sup>25</sup>. En pacientes de nuevo diagnóstico, el grupo de la Clínica Mayo ha mostrado que, aunque lenalidomida produce tasa global de respuestas similares en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo, la SLP es significativamente más corta en los de alto riesgo<sup>26</sup>. Con respecto a Bz, los datos en pacientes mayores de 65 años también son contradictorios y, en el estudio VISTA, V-MP demostró vencer el mal pronóstico de la presencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo, si bien el número de pacientes con citogenética disponible fue muy bajo<sup>19</sup>. Por el contrario, en el estudio del grupo español, el uso de los esquemas atenuados con Bz en esquema semanal no fueron capaces de vencer el mal pronóstico de la citogenética adversa en SLP y en SG, así como la presencia de hipodiploidía, especialmente para los pacientes que recibieron VTP como inducción<sup>27</sup>. Todos estos resultados permiten concluir que el papel de los nuevos fármacos en los pacientes de alto riesgo no está totalmente establecido y deberían realizarse ensayos clínicos centrados en pacientes de alto riesgo, con el objetivo de definir bien cuál es su papel y, sobre todo, encontrar opciones de tratamiento válidas para este grupo de pacientes.

## Manejo adecuado de la toxicidad y cómo prevenir los efectos secundarios

Como se ha mencionado previamente, los efectos secundarios de la talidomida son habitualmente dosis-dependiente, siendo los más frecuentes el estreñimiento, somnolencia, NP y TVP, que muchas veces condicionan la continuidad del tratamiento. El riesgo de TVP aumenta cuando la masa tumoral es elevada, si se administra en combinación con dexametasona u otra quimioterapia, especialmente adriamicina, o concomitantemente con eritropoyetinas; por ello, la profilaxis antitrombótica con ácido acetilsalicílico o con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es necesaria.

La lenalidomida tiene un perfil de toxicidad más seguro que la talidomida y la tolerancia es mucho mejor. No produce estreñimiento, somnolencia, NP..., y es



# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

*Dra. María Victoria Mateos Manteca*

la mielosupresión su principal efecto secundario, especialmente la neutropenia, que puede aparecer hasta en un tercio de los pacientes en grado 3 ó superior y que requiere un manejo adecuado, como es el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias granulocíticas para evitar neutropenias, síndromes febriles en su contexto y discontinuaciones o reducciones de dosis inapropiadas. Lenalidomida aumenta también, al igual que la talidomida, el riesgo de TVP y, por tanto, la profilaxis es obligada durante todo el tratamiento.

Con respecto a Bz, los efectos secundarios más significativos son la fatiga, toxicidad gastro-intestinal, trombopenia cíclica y, fundamentalmente, la NP. La NP es el principal motivo de discontinuación del tratamiento y es importante su detección precoz para modificar la dosis o cambiar a un esquema semanal con el fin de poder mantener el tratamiento. Además, es una NP reversible que mejora o incluso llega a resolverse tras una mediana de unos tres meses sin tratamiento.

Finalmente, es de utilidad tener en cuenta una serie de recomendaciones para prevenir los efectos secundarios en este grupo de pacientes de edad avanzada, como el uso de tromboprofilaxis durante el tratamiento con talidomida o lenalidomida, con HBPM o aspirina durante los primeros 4 ciclos y, posteriormente, si la masa tumoral disminuye de una manera significativa y no hay factores de riesgo añadidos, cambiar a aspirina. En cuanto a la NP, es muy importante la detección precoz y, como se ha señalado antes, no esperar a que sea de grado 2 para introducir un cambio de dosis y/o de esquema sino que, en esta población de pacientes mayores de 65 años, con NP grado 1 es recomendable bajar la dosis o pasar al esquema semanal directamente. La incidencia de infecciones, si bien no es superior en los pacientes mayores con respecto a los jóvenes, las complicaciones derivadas de ellas sí son más graves y es la primera causa de mortalidad precoz en este grupo de pacientes. Por ello, es recomendable hacer profilaxis antibiótica durante los primeros meses de tratamiento, vacunar al enfermo y a sus contactos, así como profilaxis antiviral durante el tratamiento con aciclovir.

En resumen, con la incorporación de los nuevos agentes (IMiD's o bortezomib) al tratamiento de pacientes con MM mayores de 65 años, se logra un notable beneficio en cuanto a tasa de respuestas y de RC obtenidas, cuyo impacto parece traducirse también en un beneficio en el TTP y SG de los pacientes, con resultados confirmados para las combinaciones MPT, MPV y Len-MP seguido de Len, en estudios aleatorizados. En la tabla I se resume la eficacia de los distintos esquemas que incluyen los nuevos agentes en este grupo de pacientes. Sin embargo, no podemos olvidar su toxicidad, especialmente si tenemos en cuenta que se están administrando a pacientes de edad avanza-

da. En la **tabla II** se resume la toxicidad más significativa de los esquemas que incluyen los nuevos agentes en combinación con el estándar MP. Por ello, el tratamiento de los pacientes mayores de 65 años podría hacerse de una manera individualizada, teniendo en cuenta las características de cada paciente. y, así, si un paciente presenta antecedentes o alto riesgo de fenómenos tromboembólicos, la mejor opción sería un esquema basado en Bz; si presenta antecedentes de neuropatía periférica, la mejor opción sería un régimen que contuviese Len; si tiene insuficiencia renal, la recomendación sería Bz, pudiendo ser también utilizada Len ajustando adecuadamente la dosis en función del aclaramiento de creatinina. Para pacientes de edad muy avanzada, más de 75 años, los nuevos fármacos también pueden ser utilizados, siendo recomendable utilizar dosis de Tal no superiores a 100 mg, dosis reducidas de Len, 10 ó 15 mg, y en cuanto a Bz, reducir a dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> en el esquema convencional o administrar 1,3 mg/m<sup>2</sup> semanalmente; por último, no se debe olvidar la posible combinación de estos fármacos con otro agente alquilante como es ciclofosfamida, a dosis de 50 mg cada 24-48 horas, o con dexametasona a bajas dosis, con el fin de reducir toxicidad.

**Tabla II**

**Toxicidades más significativas observadas con los nuevos agentes en pacientes con MM >65 años**

Régimen	N	Acontecimientos adversos grados 3-4 (%)					Referencia
		Neutropenia	Infections	GI toxicity	DVT	PN	
MPT (Tal mantenimiento)	129	16	10	6	12	8	Palumbo y cols.
MPT (72 semanas)	125	48	13	11	12	6	Facon y cols.
MPT (72 semanas)	117	23	NR	17	6	2	Hulin y cols.
Tal-Dex	145	3	13	14	13	7	Ludwig y cols.
Len-Dex vs. Len-dex	223 vs. 222	12 vs. 20	16 vs. 9	NR	26 vs. 12	2 vs. 2	Rajkumar y cols.
MPR (Len mantenimiento)	152	70	9	NR	5	-	Palumbo y cols.
VMP	344	40	8	16	1	13	San Miguel y cols.
VMP vs. VTP	130 vs. 130	39 vs. 22	7 vs. <1	7 vs. 2	<1 vs. 2	5 vs. 9	Mateos y cols.
VMP vs. VMPT	257 vs. 254	28 vs. 38	9 vs. 13	NR	2 vs. 5	5 vs. 8	Palumbo y cols.

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

*Dra. María Victoria Mateos Manteca*

En conclusión, con la incorporación de estos nuevos fármacos se ha producido un cambio en el estándar de tratamiento de los pacientes con MM mayores de 65 años, y es de esperar que conlleve una mejoría en la SG de estos pacientes, mejorando también su calidad de vida.

## Bibliografía

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516-2520.
2. Hernández JM, García-Sanz R, Golvano E, Blade J, Fernández-Calvo J, Trujillo J et al. Randomized comparison of dexamethasone combined with melphalan versus melphalan with prednisone in the treatment of elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;127(2):159-164.
3. van de Velde H, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92(10):1399-1406.
4. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010 May 1;28(13):2259-2266.
5. Paiva B, Martínez-López J, Vidriales MB, Mateos MV, Montalbán MA, Fernández-Redondo E, et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011 Apr 20;29(12):1627-1633.
6. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825-831.
7. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. 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 randomized trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209-1218.
8. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3664-3670.
9. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Bjorkstrand B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010 Sep 2;116(9):1405-1412.
10. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010 Jul 1;28(19):3160-6.
11. Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T, Ozdogu H, Aydogdu I, Konuk N et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for

- transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011 Jan;86(1):16-22.
12. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, Drach J, Adam Z, Labar B et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 Apr 9;113(15):3435-3442.
  13. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cocks K et al. The Addition of Thalidomide to the Induction Treatment of Newly Presenting Myeloma Patients Increases the CR Rate Which Is Likely to Translate Into Improved PFS and OS. *ASH Annual Meeting Abstracts* November 20, 2009;114(22):352.
  14. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di RF, Giuliani N et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4459-4465.
  15. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT et al. A Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lenalidomide Combined with Melphalan and Prednisone In Patients  $\geq$  65 Years with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Continuous Use of Lenalidomide Vs Fixed-Duration Regimens. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010 November 19, 2010;116(21):622.
  16. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 Jan;11(1):29-37.
  17. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression. *Haematologica* 2008;93(4):560-565.
  18. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359(9):906-917.
  19. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct;11(10):934-941.
  20. Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 Dec 1;28(34):5101-5109.
  21. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011 May;12(5):431-40.
  22. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341(21):1565-1571.
  23. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N et al. Thalidomide Maintenance Significantly Improves Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) of Myeloma Patients When Effective Relapse Treatments Are Used: MRC Myeloma IX Results. *ASH Annual Meeting Abstracts* November 19, 2010;116(21):623.

# Tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en pacientes no candidatos a trasplante: impacto de la respuesta y opciones de tratamiento

*Dra. María Victoria Mateos Manteca*

24. Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009;114(3):522-525.
25. Avet-Loiseau H, Soulier J, Fermand JP, Yakoub-Agha I, Attal M, Hulin C et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia* 2010 Mar;24(3):623-628.
26. Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, Lacy MQ, Witzig TE, Hayman SR et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood* 2009 Jul 16;114(3):518-521.
27. Mateos M-V, Gutiérrez NC, Paiva B, Oriol A, Martínez-López J, Teruel AI et al. Clinical Outcome According to Both Cytogenetic Abnormalities (CA) Detected by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) and Hyperdiploidy Assessed by Flow Cytometry (FCM) In Elderly Newly Diagnosed Myeloma Patients Treated with A Bortezomib-Based Combination. *ASH Annual Meeting Abstracts* November 19, 2010;116(21):309.