

ASCO 2008

Puntos de Interés para Pacientes



Noticias del Encuentro ASCO 2008

En el encuentro de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology ASCO), que tuvo lugar del 30 de Mayo al 3 de Junio, en Chicago, Illinois, fueron presentados datos nuevos y actualizados en terapias nuevas y convencionales para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado o refractario/recidivado. Las presentaciones incluyeron reportes de datos de estudios clínicos de nuevos agentes en terapia combinada, resultados preliminares de nuevos agentes clave, discusiones sobre el rol del trasplante de células madre (stem cell transplantation SCT), incluyendo los efectos de nuevos agentes en la colecta de células madre, y la continuación de investigaciones sobre como determinar mejor los factores de riesgo y personalizar la terapia en una época de uso creciente del perfil de expresión genética (genetic expression profiling GEP) y otras técnicas moleculares. La sesión educacional de este año comprendió controversias entorno al tratamiento inicial del mieloma múltiple, período de terapia de alta dosis en mieloma, y terapia adaptada al riesgo de mieloma. También hubo presentaciones de pósteres sobre estos y otros puntos de interés para médicos que tratan pacientes con mieloma múltiple.

Mieloma de Diagnóstico Reciente

Temas que afectan el tratamiento inicial del mieloma múltiple

En la sesión educacional, S. Vincent Rajkumar, de la Clínica Mayo, Rochester, alentó a los médicos a considerar al paciente como un todo, y a tomar en cuenta el tratamiento de soporte, calidad de vida, los efectos colaterales de la terapia, y la enfermedad en sí. La elección de la terapia inicial debe ser conducida por el hecho de que el paciente sea o no candidato a trasplante. **Pacientes que no son candidatos a trasplante.** El Dr. Rajkumar cree que la lenalidomide (Revlimid®) más dexametasona en baja dosis (Rd), bortezomib (Velcade®, btz) más dexametasona (dex), otros regímenes con bortezomib, por ejemplo, bortezomib con talidomida (Thalomid®, thal) más dexametasona (VTD), pueden ofrecer índices de respuesta iguales o mejores y menos efectos colaterales que la talidomida más dexametasona (thal/dex). Él observó que la talidomida/dexametasona proporciona dosis oral conveniente (por boca), en tanto que bortezomib, que debe ser

administrado por vena (en forma intravenosa), puede no ser una opción para pacientes en áreas remotas que no puedan viajar para recibir tratamiento. **Pacientes que son candidatos al trasplante.** Combinaciones como bortezomib, ciclofosfamida (Cytoxan®), y dexametasona tienen altos índices de respuesta no obstante no interfieren con la colecta de células madre. El Dr. Rajkumar cree que dexametasona en altas dosis como agente único y la terapia combinada VAD (vincristina/doxorubicina [Adriamycin]/dexametasona) no se deben usar más. Él cree que las opciones están cambiando para aquellos pacientes que no son candidatos al trasplante. Hasta hace muy poco, MP (melfalan más prednisona) era el tratamiento estándar para este grupo de pacientes. MPT (MP más talidomida) es mejor que MP o MEL100 (una dosis de melfalan menor que la estándar), de acuerdo al estudio del Grupo Francés de Mieloma. El estudio clínico VISTA recientemente informado mostró que bortezomib más MP (VMP) es también mejor que MP.

Efectos Colaterales. Terapias que incluyen talidomida y lenalidomide (len) tienen un riesgo mayor de causar coágulos sanguíneos en venas grandes (trombosis venosa profunda) que otras terapias. Todas las terapias combinadas con excepción de lenalidomide/dexametasona acarrear el riesgo de daño nervioso (neuropatía).

Pacientes con insuficiencia renal. El Dr. Rajkumar señaló que lenalidomide es eliminada del organismo a través de los riñones, así que puede no ser la mejor opción para pacientes con insuficiencia renal. Dos estudios clínicos analizaron los efectos de terapias que contienen lenalidomide o bortezomib en pacientes con insuficiencia renal, que tenían mieloma refractario/recidivado. Estos estudios son tratados en la sección de mieloma refractario/recidivado.

Como elegir un tratamiento. Para ayudar en la elección del tratamiento, el Dr. Rajkumar sugirió considerar la vía de administración (oral o venosa) y el riesgo del paciente de formación peligrosa de coágulos (Trombosis venosa profunda DVT). Tanto MPT como VMP pueden causar neuropatía; sin embargo, ambas combinaciones pueden usarse en pacientes con insuficiencia renal. VMP no presenta riesgo de Trombosis venosa profunda (DVT) pero se administra por vía intravenosa. El uso de MPT requiere que los pacientes tomen alguna medicación para prevenir coágulos (profilaxis para trombosis venosa profunda DVT). Resultados de estudios clínicos mostraron que la combinación de lenalidomide con dexametasona en dosis bajas es efectiva. Estos resultados deben aplicarse al uso de dexametasona en dosis bajas en otras combinaciones. El Dr. Rajkumar sugirió que dexametasona en dosis altas (HD) puede ser tratamiento apropiado para pacientes con enfermedad refractaria/recidivada. Los resultados de estudios clínicos para pacientes con enfermedad refractaria/recidivada son discutidos posteriormente.

Objetivos de la terapia. El Dr. Rajkumar cree que el objetivo del tratamiento debe ser la respuesta completa (CR). La respuesta completa puede predecir un mejor resultado a largo plazo. Sin embargo, él advierte que los pacientes no deben ser perjudicados recibiendo más drogas para obtener una respuesta completa. El índice de respuesta es importante, pero también lo es la sobrevida global.

Duración de la terapia. De acuerdo con el Dr. Rajkumar, estudios clínicos controlados deben usarse para decidir cuáles tratamientos pueden ser administrados fácilmente a largo plazo con la menor cantidad de efectos colaterales. Hay un límite para la duración de algunos tratamientos. Lenalidomide con dexametasona en dosis bajas (Rd) sirve para tratamiento a largo plazo. Bortezomib / dexametasona y talidomida / dexametasona deben limitarse a terapia de inducción antes del trasplante o hasta que se alcance la respuesta máxima.

Resultados de Estudios Clínicos

Lenalidomide con dexametasona en dosis altas o bajas

El Dr. Rajkumar presentó datos del estudio titulado “Estudio Randomizado de lenalidomide más dexametasona en dosis altas versus lenalidomide más dexametasona en dosis bajas en mieloma de diagnóstico reciente (ECOG E4A03), un estudio coordinado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG - Grupo Cooperativo de Oncología del Este, de Estados Unidos): Análisis de respuesta, sobrevida, y resultado con terapia primaria y trasplante de células madre.” (Resumen 8504) Este estudio observó datos del estudio en mieloma de diagnóstico reciente en el que los pacientes recibieron lenalidomide más dexametasona (RD) en dosis altas (HD) o lenalidomide más dexametasona en dosis bajas (Rd). Después de 4 meses de terapia, los pacientes podrían suspender la terapia y recibir un trasplante de células madre (SCT) o continuar recibiendo la terapia del estudio. Los resultados mostraron que lenalidomide / dexametasona es efectivo en mieloma de diagnóstico reciente independientemente de la edad del paciente o de la elegibilidad para trasplante. El índice de sobrevida de 2 años para pacientes que recibieron dexametasona en dosis bajas continuamente fue similar al índice de los que recibieron un trasplante de células madre SCT después de recibir dexametasona en dosis altas o en dosis bajas durante 4 meses. El Dr. Rajkumar sugirió que la cuestión más importante que los pacientes enfrentan hoy en la era de las nuevas drogas es si aún necesitan un trasplante. Esto es algo que puede ser examinado en el futuro. Madhav V. Dhodapkar, de la Universidad de Yale, analizó esta presentación y señaló que este estudio fue diseñado para determinar el índice de respuesta y efectos colaterales, no sobrevida, y la mayoría de los pacientes recibió tratamiento por un corto período de tiempo. Él consideró al estudio interesante porque aunque la dexa-

metasona en dosis bajas tiene un índice de sobrevida mejor, el índice de respuesta es más bajo. Sin embargo, los efectos colaterales son también menores con dexametasona en dosis bajas que con dexametasona en dosis altas, lo cual permitiría a los pacientes recibir dexametasona en dosis bajas por un período de tiempo más largo. El Dr. Dhodapkar estuvo de acuerdo en que el efecto de la dexametasona en dosis bajas sobre la sobrevida con y sin trasplante precoz de células madre necesita ser ensayado en un estudio específicamente diseñado para centrarse en este tema, lo cual requiere un seguimiento más largo.

Terapia basada en Bortezomib

Craig B. Reeder, de la Clínica Mayo, Scottsdale, presentó “Eficacia de la inducción con CyBorD en mieloma múltiple de diagnóstico reciente.” (Resumen 8517) Este estudio fase II en pacientes con mieloma de diagnóstico reciente puso a prueba la combinación de ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona (CyBorD) previa al trasplante de células madre SCT. Los índices de respuesta fueron buenos. Efectos colaterales serios incluyeron números anormalmente reducidos de células rojas y blancas (glóbulos rojos y blancos), y plaquetas., glucosa en sangre anormalmente alta, diarrea, potasio en sangre anormalmente bajo, neuropatía y coagulación anormal. Fue reclutado un nuevo grupo de pacientes después de haber alterado la dosis de bortezomib de dos veces a una vez por semana y de haber reducido la dosis de dexametasona después de dos ciclos. CyBorD también será analizado en un estudio, comparándolo con lenalidomide/bortezomib/dexametasona (RVD) y con RVD más ciclofosfamida.

Régimen con lenalidomide y bortezomib

Paul G. Richardson, del Instituto de Cáncer Dana-Farber (Cancer Dana-Farber Institute), Boston, conferenció sobre “Seguridad y eficacia de lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), y dexametasona (Dex) en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente (MM): Un estudio fase I/II.” (resumen 8520) Este es un estudio de fase inicial para definir las dosis máximas de lenalidomide/bortezomib/dexametasona que pueden ser toleradas, así como también los índices de respuesta, en pacientes que pueden recibir trasplante de células madre (SCT). Los resultados del estudio de dexametasona en dosis bajas versus dexametasona en dosis altas llevaron a la inclusión en este estudio de un nivel de dosis adicional de lenalidomide/bortezomib/dexametasona con dexametasona reducida. El período de seguimiento es corto, pero los índices de respuestas fueron buenos y los efectos colaterales fueron los esperados. La combinación de lenalidomide/bortezomib/dexametasona está siendo analizada en otros estudios.

Trasplante de células madre

En la sesión educacional, Jean-Paul Fermand, del Hôpital

Saint-Louis, Paris, Francia, denominó la terapia de dosis altas y trasplante de células madre SCT (HDT) estándar de atención médica, notando que hay datos de estudios que apoyan o no ese régimen. Pacientes más jóvenes y aquellos con función renal mejor pueden beneficiarse más, y pacientes diagnosticados más recientemente parecen tener un índice de supervivencia mayor a 10 años debido a la introducción de nuevas terapias (bortezomib, lenalidomide, y talidomida). El Dr. Fermand no cree que haya suficientes resultados de estudios que sostienen el riesgo y costo de la ejecución de dos trasplantes en vez de uno, y afirma que son necesarios otros estudios. Otros estudios aún necesarios incluyen la adición de bortezomib al trasplante de células madre de dosis altas con melfalan/prednisona, confirmación de los factores de alto riesgo previamente asociados a un mal pronóstico, ahora que nuevos agentes como bortezomib, lenalidomide y talidomida están disponibles, y la determinación del rol de la talidomida para terapia de mantenimiento. Dos estudios consideraron varias terapias de combinación y regímenes previos y posteriores al trasplante de células madre SCT en pacientes de recientemente diagnosticados. Jean-Luc Harousseau, del CHU Hôtel-Dieu, Nantes, presentó “Bortezomib /dexametasona versus VAD como inducción previa al trasplante de células madre autólogas (autologous stem cell transplantation (ASCT)) en mieloma múltiple no tratado previamente (MM): Datos actualizados del estudio IFM 2005/01” (resumen 8505). Este estudio fase III comparó la terapia de bortezomib/dexametasona con VAD en pacientes con edad inferior a 65 años. El estudio también evaluó la consolidación de la terapia con dos ciclos de dexametasona, ciclofosfamida, etoposide, y platino (DCEP). Todos los pacientes recibieron MEL200 (melfalan a dosis altas) seguido de trasplante de células madre (SCT). Los pacientes podrían recibir un Segundo trasplante en caso de que no hubiesen presentado al menos una muy buena respuesta parcial (VGPR) después del primer trasplante de células madre (SCT). Bortezomib/dexametasona fue superior a VAD para todos los estadios de mieloma y para la enfermedad de alto riesgo. El estudio está en una fase temprana de seguimiento y no ha mostrado aún una mejoría de la supervivencia global y supervivencia sin enfermedad en los pacientes en general. Más pacientes en la brazo bortezomib/dexametasona necesitaron una segunda colecta de células madre. Ha comenzado recientemente un estudio de bortezomib/dexametasona versus bortezomib/dexametasona más talidomida. Suzanne Trudel, Princess Margaret Hospital, Toronto, que habló sobre la presentación, estuvo de acuerdo en que la falla para demostrar mejoría en resultados puede reflejar la necesidad de un seguimiento más largo, aunque la respuesta completa (CR) puede no ser el mejor indicador de supervivencia para pacientes que no tienen enfermedad de alto riesgo. También puede ser difícil demostrar mejoría en supervivencia en la era de las terapias efectivas de salvamento. Ella no cree que bortezomib/dexametasona deba ser considerado el tratamiento

de inducción estándar previo al trasplante de células madre SCT en este momento. Para tornarse estándar de atención médica, debe comprobarse un objetivo clínicamente significativo, por ejemplo, mejoría de la calidad de vida, diferencia en costo eficacia, y/o una disminución del número de pacientes que necesitan un segundo trasplante. Ella apuntó también que un segundo trasplante no es estándar de atención médica en Estados Unidos ni en muchos otros países. Finalmente, será necesaria una mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia sin enfermedad para ver un efecto de este régimen en el tratamiento del paciente. Antonio P. Palumbo, University of Torino, presentó “Bortezomib, doxorubicina liposomal peguilada y dexametasona (PAD) como terapia de inducción previa al trasplante de células madre autólogas de intensidad reducida (ASCT) seguida por lenalidomida y prednisona (LP) como consolidación y lenalidomide solo como mantenimiento.” (resumen 8518) Este estudio observó al PAD (bortezomib, PLD, dexametasona) comparado con bortezomib / dexametasona como terapia de inducción previa al trasplante de células madre SCT. Lenalidomide más prednisona (LP) fue usado como terapia de consolidación, luego lenalidomide como agente único fue puesto a prueba como terapia de mantenimiento. El estudio incluyó pacientes con edad entre 65 y 75 años así como también pacientes más jóvenes que no toleraban MEL200. Este estudio usó MEL100 con PAD. Las respuestas, supervivencia libre de eventos estimada y supervivencia global fueron buenas. El sugirió que la edad de 70 años debe ser el límite máximo para usar PAD-MEL100, aunque serán necesarios tiempos de seguimiento más largos para determinar esto. Lenalidomide/prednisona aumentó el índice de respuesta después del trasplante de células madre SCT, posiblemente porque lenalidomide es una droga nueva para los pacientes de este estudio. El Dr. Palumbo también sugirió que reduciendo la frecuencia de administración de bortezomib a semanal se puede reducir la incidencia de neuropatía, y concluyó que este régimen secuencial puede tornarse una nueva estrategia, especialmente para pacientes que no pueden tolerar el trasplante de células madre de dosis completa.

Efectos de lenalidomide y bortezomib en la colecta de células madre

Algunos estudios anteriores mostraron disminución en el número de células madre, una disminución de la colecta diaria media de células madre, un incremento en el número de colectas requeridas, y/o falla en la colecta de suficientes células madre para realizar al menos un trasplante después del tratamiento con lenalidomide. Dos presentaciones de pósteres abordaron este asunto, y una examinó el efecto de bortezomib en la colecta de células madre. Harshita Paripati, de la Clínica Mayo, Scottsdale, presentó “Impacto de la terapia con lenalidomide en la movilización de células madre en mieloma.” (resumen 8543).

Aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron terapia de inducción basada en lenalidomide experimentó una falla en la colecta de células madre, un porcentaje de pacientes significativamente mayor que aquellos que recibieron otras terapias de inducción. Sin embargo, la recolecta y combinación con la primera colecta dio a la mayoría de pacientes tratados con lenalidomide células suficientes para al menos un trasplante. En este estudio, para coleccionar células madre fue usado G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor - factor estimulante de colonias granulocitarias). El Dr. Paripati sugirió que pueden ser consideradas otras estrategias para la colecta de células madre siguiente a inducción con lenalidomide, como las que usan ciclofosfamida o una droga nueva, AMD 3100 (plerixafor), que aún no está aprobada, junto con G-CSF, en pacientes tratados con lenalidomide. También puede considerarse un descanso de lenalidomide previo a la colecta de células madre. También puede ayudar, limitar el número de ciclos mensuales de lenalidomide previos a la movilización. Rachel I. Cook, del Centro de Cáncer Abramson de la Universidad de Pennsylvania (University of Pennsylvania Abramson Cancer Center), Philadelphia, habló sobre “Lenalidomide y colecta de células madre en pacientes con mieloma múltiple.” (Resumen 8547) Este estudio comparó la colecta de células madre usando G-CSF solo, con colectas usando G-CSF/ciclofosfamida (cy), teniendo como objetivo el tratamiento inicial ya sea que contenga un régimen basado en lenalidomide/dexametasona o no. En este estudio, donde no hay disponibles resultados de los efectos colaterales y algunos de los grupos comparados fueron pequeños, el número de ciclos de lenalidomide / dexametasona no pareció estar relacionado al número de colectas de células madre requerido o al número de células madre colectadas. El número de células madre colectadas fue más bajo en pacientes que tomaron lenalidomide comparado con aquellos pacientes con regímenes sin lenalidomide, pero la diferencia no fue clínicamente significativa. Pacientes que recibieron G-CSF fueron más propensos a tener falla en la colecta comparados con aquellos que recibieron G-CSF /ciclofosfamida independientemente del régimen de inducción. El Dr. Donna M. Weber, del Centro de Cáncer MD Anderson (MD Anderson Cancer Center), Houston, que habló sobre esta presentación, sugirió que es necesario estudiar mayores números de pacientes para verificar si lenalidomide afecta el número de colectas requeridas o el número de células madre colectadas.

Ruben Niesvizky, de la Facultad Universitaria de Medicina Weill-Cornell (Weill-Cornell Medical College) y el Hospital Presbiteriano de Nueva York (New York Presbyterian Hospital), Nueva York, presentó “Bortezomib, ciclofosfamida, y filgrastim llevan a un alto rendimiento de colectas de células madre Cd34 + en mieloma múltiple.” (Resumen 8587) En este estudio los pacientes recibieron bortezomib/dexametasona con o sin PLD. El estudio está en curso, y todos los pacientes que fueron sometidos a colecta de

células madre tuvieron números adecuados de células colectadas.

Mieloma Recidivado o Refractario/Recidivado

Se presentaron los resultados de varios estudios en pacientes con mieloma múltiple recidivado o recidivado/refractario.

Terapias Basadas en Lenalidomide

Mohamad. A. Hussein, anteriormente de la Clínica Cleveland (Cleveland Clinic), Weston, y el Centro de Cáncer Moffit (Moffitt Cancer Center), Tampa, presentó “Análisis final de MM-014: Lenalidomide como agente simple en pacientes con mieloma múltiple recidivado y refractario.” (resumen 8524) Este fue el análisis final del estudio de eficacia y seguridad de lenalidomide como agente simple en pacientes con mieloma recidivado/refractario. El índice de respuesta global fue 44%, y la duración de la respuesta fue de 13 meses. La media de supervivencia fue aproximadamente de 2 años, y más de un tercio de los pacientes estaban aptos para recibir terapia de dosis altas y trasplante de células madre. Los efectos colaterales serios más comunes incluyeron número anormalmente bajo de glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos, que fueron controlados con reducción de la dosis o interrupción de la terapia y factores de crecimiento. El Dr. Hussein concluyó que la monoterapia con lenalidomide resultó en un significativo beneficio a largo plazo en pacientes con mieloma recidivado o refractario, y tuvo un perfil de seguridad controlable. Paul Richardson presentó “Respuestas observadas a largo plazo con la terapia de lenalidomide en pacientes con mieloma múltiple recidivado o refractario.” (resumen 8525) Este fue un seguimiento a largo plazo de pacientes que permanecieron en terapia en el estudio anterior (MM-007) que formó las bases de los estudios fase 3 MM-009 y MM-010. Aunque la supervivencia sin enfermedad fue corta, la supervivencia global fue “impresionante”. Este seguimiento no fue planeado originalmente. El Dr. Richardson concluyó que debido a que el subgrupo de pacientes que respondieron a lenalidomide con o sin dexametasona pudo permanecer en tratamiento por al menos 4.1 años, lenalidomide puede considerarse una terapia efectiva, durable, y bien tolerada para pacientes con mieloma recidivado /refractario pre-tratados fuertemente. Esta terapia de largo plazo requiere una observación cuidadosa para efectos colaterales. Ajustes de dosis donde sea necesario puede permitir que los pacientes toleren el tratamiento por períodos de tiempo más largos, lo que les puede permitir mantener una respuesta a largo plazo. El Dr. Richardson también sugirió que el papel de lenalidomide en la terapia de mantenimiento puede ser importante.

Efecto de la terapia en la función renal

Donna M. Weber presentó un póster sobre “La eficacia y seguridad de lenalidomide más dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivado o refractario con función renal deteriorada.” (Resumen 8542)

Este estudio observó algunos de los pacientes en estudios fase III recientes de lenalidomide/dexametasona comparados con dexametasona (MM-009 y MM-010). Esta parte del estudio tuvo como objetivo pacientes que recibieron lenalidomide / deametasona. Estos pacientes fueron divididos en grupos que reflejaban el grado de insuficiencia renal definido por los resultados de los análisis de laboratorio de clearance de creatinina (CLCr). La creatinina, un producto de degradación proveniente de las proteínas de la dieta, aparece en sangre y es eliminada por los riñones. El clearance de creatinina es una medida del índice de eliminación de la creatinina y refleja la salud de los riñones. Los grupos incluyeron pacientes sin insuficiencia renal y con insuficiencia renal leve, moderada, o severa. Los pacientes con un alto grado de falla renal estaban más propensos a necesitar reducción de la dosis de la medicación. Estos pacientes estaban también más propensos a tener niveles más bajos de plaquetas, el componente sanguíneo que permite la coagulación para prevenir sangrados. El Dr. Weber sugirió que el recuento de plaquetas debe chequearse cuidadosamente en pacientes con falla renal que están recibiendo lenalidomide / dexametasona. La combinación de lenalidomide / dexametasona mejoró la función renal en el 68% de los pacientes con insuficiencia renal en por lo menos un nivel; por ejemplo, de severo a moderado, o moderado a leve. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes que tenían algún grado de insuficiencia renal al comienzo del estudio mejoró al punto de poder ser clasificados sin insuficiencia renal al final del estudio. Lenalidomide es generalmente efectiva en pacientes independientemente del grado de insuficiencia renal. El Dr. Weber dijo, sin embargo, que son necesarios estudios adicionales para definir la eficacia y seguridad de lenalidomide más dexametasona en pacientes con insuficiencia renal. Joan Bladé, del Hospital Clínico, Barcelona, presentó un póster titulado “Efecto de la doxorubicina liposomal peguilada (PLD) más bortezomib en pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal.” (Resumen 8562) Este fue un estudio de pacientes con mieloma recidivado / refractario que estaban en el estudio fase III comparando doxorubicina liposomal peguilada (Doxil®, PLD) más bortezomib con bortezomib (btz) solo (DOXIL-MMY-3001). Se usa un índice de clearance de creatinina anormal para definir una función renal anormal. Pacientes que estaban recibiendo la terapia combinada tuvieron un intervalo sin enfermedad significativamente más largo y mejores respuestas que pacientes que recibieron bortezomib solo, independientemente de la función renal. Pacientes con insuficiencia renal

que recibieron cualquiera de los dos tratamientos mejoraron su función renal. En pacientes con insuficiencia renal fue más frecuente la aparición de anemia (bajo número de glóbulos rojos) y diarrea, pero el síndrome pie mano (eritrodisestesia palmo-plantar) que está asociado con PLD, ocurrió menos frecuentemente en este grupo.

Abordajes Individualizados y de Riesgo Adaptado a la Terapia

Varios estudios analizaron como definir mejor los factores de riesgo, con el objetivo de seleccionar la mejor terapia para cada paciente en forma individual.

Terapia de riesgo adaptado de mieloma múltiple

Keith A. Stewart, de la Clínica Mayo, Scottsdale, habló sobre la necesidad de considerar características singulares del paciente individual para adaptar la terapia en la práctica, en ves de solamente usar esas características para estimar pronósticos. El revisó la alta variabilidad genética del mieloma, describiendo al menos 9 eventos genéticos asociados con el desarrollo de mieloma, cada uno de los cuales da un pronóstico diferente. Él enfatizó que ya no es aceptable pensar en el mieloma como una entidad clínica única, ni como una enfermedad estable, porque múltiples alteraciones en las células tumorales del mieloma ocurren con el transcurso del tiempo. Aunque los pacientes puedan ser clasificados como portadores de enfermedad de alto riesgo o de riesgo estándar, algunas terapias pueden funcionar tanto en pacientes con perfil de riesgo alto como con los de riesgo estándar. Un ejemplo de esto es el bortezomib, que, como parte del VMP, supera el alto riesgo asociado con ciertas reacomodaciones de cromosomas (desplazamientos, cambio de material entre dos cromosomas diferentes) o supresión de partes de cromosomas. El Dr. Stewart cree que pacientes con enfermedad de alto riesgo merecen tener su propio estudio clínico. Ariel Anguiano, de la Universidad de Duke (Duke University), Durham, habló sobre “Perfiles de Expresión Genética que definen subtipos moleculares, junto con firmas de biología tumoral y sensibilidad a la quimioterapia, suministrando un nuevo abordaje terapéutico para mieloma múltiple.” (Resumen 8501) Este estudio examinó patrones asociados con resultados buenos o pobres basados en el perfil de expresión genética (GEP). Estos patrones representan el funcionamiento anormal de genes cancerígenos, número anormal de cromosomas, o alteraciones de cromosomas, como desplazamientos. Él presentó 7 subtipos diferentes que han sido vistos en pacientes con mieloma, cada uno de los cuales confieren un índice diferente de sobrevida. Varios de estos subtipos confieren un riesgo mayor de progresión de la enfermedad y muerte, lo cual apunta la necesidad de nuevas terapias. El Dr. Anguiano observó marcadores para activi-

dad de genes cancerígenos alterada, ambiente de la célula de mieloma alterado, y sensibilidad a la quimioterapia dentro de estos subtipos en diversos grupos de pacientes. El mostró que cada subtipo tiene su propio patrón distinto de biología de célula de mieloma y sensibilidad a la quimioterapia. El Dr. Anguiano concluyó que los patrones de alteraciones de los genes cancerígenos y alteración del ambiente tumoral pueden facilitar la definición de los subtipos de mieloma múltiple. Observar estos subtipos puede revelar información respecto de la biología de la progresión y tratamiento de la enfermedad, permitiendo la selección de las mejores terapias-objetivo, y puede ayudar a guiar la terapia de mieloma múltiple en el futuro. Esta presentación fue comentada por Wee J. Chng, del Hospital de la Universidad Nacional (National University Hospital), Singapore, que afirmó que serán necesarios estudios adicionales y confirmaciones usando otros métodos antes de que estas estrategias puedan ser usadas para guiar el tratamiento. Bart Barlogie, de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas (University of Arkansas for Medical Sciences), Little Rock, presentó “Terapia Total (TT) para mieloma (MM) índice de cura de 10% con TT1 sugerida por >10 años de remisión completa continua (CCR): Bortezomib en TT3 supera el riesgo escaso asociado con T(4;14) y DelTP53 en TT2.” (Resumen 8516) En esta presentación, él revisó la historia de los tratamientos de terapia total (TT), los que incluyen TT1, TT2 con o sin talidomida, y TT3 con bortezomib y talidomida. Todos estos tratamientos fueron desarrollados con la idea de usar todos los posibles agentes efectivos contra mieloma para reducir al máximo la carga tumoral en el inicio, en lugar de esperar por la recidiva para usar agentes de segunda y tercera línea. Desde 1989, 1200 pacientes han sido reclutados en sucesivos protocolos TT, con mejoría estable en resultados moviéndose de TT1 a TT2 a TT3. El perfil de expresión genética (GEP) puede ser usado para definir mieloma de bajo riesgo en 85% de los pacientes. Para estos pacientes, TT3 da mejores resultados que TT2. Sin embargo, en el 15% de los pacientes definidos como portadores de enfermedad de alto riesgo, a pesar de los altos índices de respuesta completa (CR), TT3 y TT2 tampoco tienen una buena respuesta. El Dr. Barlogie se sorprendió al ver que entre esos pacientes de alto riesgo, la mayor supervivencia es en pacientes tratados con TT2, resultando en respuesta completa mantenida durante 3 años o más. Sin embargo, si se pierde la respuesta completa dentro de los 3 años, la evolución no es buena y es peor que para aquellos que nunca tuvieron respuesta completa en los primeros tres años. Para pacientes tratados con TT3, el riesgo de recidiva declina más rápidamente en mieloma de alto riesgo que en mieloma de bajo riesgo.

Si pacientes con enfermedad de alto riesgo sobreviven 3 años, sus posibilidades de supervivencia serán parecidas con las de los pacientes de enfermedad de bajo riesgo. El Dr. Barlogie está analizando el desarrollo y uso de TT4 y TT5.

Para pacientes con mieloma de bajo riesgo, es difícil mejorar con TT3; para esos pacientes, TT4 está diseñado para reducir efectos colaterales. En un estudio planeado, los pacientes serán separados por riesgo basado en el perfil de expresión genética GEP, y recibirán TT3 o TT3-lite (una inducción, una consolidación, pulsada por melfalan). Para pacientes con enfermedad de alto riesgo, el objetivo es mantener una respuesta completa CR con una dosis densa, más una terapia de dosis menos intensa (TT5). TT5 se basa en MEL80-VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino [Platinol], Adriamicina, ciclofosfamida, y etoposide), que son 8 drogas en dosis más bajas, seguidas en forma alternada, por lenalidomide-bortezomib/dexametasona (R-VD) o Melfalan-bortezomib/dexametasona (M-VD) como terapia de mantenimiento para evitar efectos colaterales de la médula ósea. El Dr. Barlogie cree que la duración de la respuesta completa CR más que el índice de respuesta completa (CR rate) es el mejor indicador de supervivencia, aunque es el más difícil de medir debido al tiempo necesario para observación. Él concluye que la cura es un resultado realista en mieloma, con respuesta completa mantenida por más de 10 años en pacientes que reciben TT1, aunque ésta pueda ser más corta para TT2. Él afirmó que la recidiva tardía en algunos pacientes, no debe ser un argumento contra la posibilidad de cura, porque esto ocurre en todos los tipos de cáncer, incluyendo leucemia infantil. Bortezomib ha cambiado las perspectivas para algunos subgrupos de mieloma que no tienen una buena evolución con otras terapias. Kenneth C. Anderson habló sobre esta presentación. Él la llamó presentación de referencia, y estuvo de acuerdo en que el concepto para hablar respecto de la cura de mieloma está aquí. Los nuevos estudios mencionados cuestionarán si la terapia de alta dosis es necesaria para pacientes con enfermedad de bajo riesgo cuando bortezomib forma parte de la terapia. Hervé Avet-Loiseau, del Instituto de Biología (Institute de Biologie), Nantes, habló sobre “Análisis del uso de Series (array) de Polimorfismos de nucleótido único (SNP-array) de alta densidad para identificar nuevas anomalías cromosómicas que predicen la supervivencia en mieloma múltiple.” (Resumen 8522) Este estudio observó el ADN de células plasmáticas de pacientes recientemente diagnosticados con edad inferior a 65 años que recibieron terapia de dosis altas (HD) de melfalan. El ADN fue analizado por anomalías cromosómicas y se realizó un análisis para determinar como esto se relacionaba a la supervivencia. Se identificaron nuevas anomalías cromosómicas. Se asoció una buena evolución a algunas de esas anomalías y una mala evolución a otras. El Dr. Avet-Loiseau concluyó que el uso de las series de expresión genética debe aumentar el entendimiento de como el mieloma se desarrolla y por último llevar a un abordaje terapéutico individualizado. Michael Wang, del Centro de Cáncer MD

Anderson (MD Anderson Cancer Center), Houston, presentó “Remisión completa y sobrevida en mieloma múltiple.” (Resumen 8523) Este estudio observó la evolución entre pacientes recientemente diagnosticados de edad inferior o igual a 65 años que recibieron quimioterapia primaria (terapias de inducción basadas en dexametasona) seguida de terapia intensiva (terapia intensiva de alta dosis basada en melfalan apoyada por trasplante de células madre SCT) dentro del primer año. El Dr. Wang se interesó en ver si la respuesta completa CR podía ser usada como indicador de sobrevida a largo plazo. Él notó que la población de pacientes con mieloma primario resistente está desapareciendo con la llegada de nuevas terapias. Los resultados sugirieron que los pacientes con mieloma primario resistente tienen una necesidad más urgente de trasplante de células madre SCT. Para terapias primarias solas sin trasplante, los pacientes cuya enfermedad estaba en respuesta completa (CR) sobrevivieron significativamente más que aquellos con respuesta parcial (PR) o sin respuesta (NR). Para los pacientes con respuesta parcial PR después de la terapia primaria, aquellos que pasaron a tener respuesta completa CR después del trasplante de células madre SCT tuvieron una sobrevida significativamente mayor que aquellos que permanecieron con respuesta parcial PR. Hay cuatro vías para respuesta completa CR: Respuesta completa de terapia primaria sola, respuesta completa después de terapia primaria más respuesta completa después del trasplante de células madre, respuesta parcial PR a la terapia primaria con respuesta completa después de trasplante de células madre, y sin respuesta NR después de la terapia primaria con respuesta completa después de trasplante de células madre. La respuesta completa CR generalmente es asociada con períodos de sobrevida mayores, y cuanto más los pacientes permanecen en respuesta completa, más tiempo sobreviven. La respuesta Completa CR versus sin respuesta NR, respuesta parcial PR versus sin respuesta NR, estadio I versus estadio II o III, y Terapia de altas dosis HD versus terapia sin dosis altas son todos asociados con sobrevida mayor. La respuesta completa CR es el indicador más fuerte para el mayor tiempo de sobrevida y representa el marcador principal para sobrevida a largo plazo. La respuesta completa CR, cuando fue alcanzada, fue asociada con mayor sobrevida respecto a otros resultados de respuesta. El trasplante de células madre SCT para pacientes con respuesta completa CR a la terapia primaria no prolongó más la sobrevida. En esta discusión de la presentación del Dr. Wang, el Dr. Rajkumar afirmó que fue demostrado que la respuesta completa es una excelente medida de la evolución. Él advirtió que aún los mejores regímenes disponibles hoy, dan índices de respuesta completa (CR rates) de solo 30% a 40%, más allá de que muchos pacientes que no tienen respuesta completa CR puedan tener una larga sobrevida. Por consiguiente, es importante observar como esos

pacientes pueden ser identificados. Para cualquier régimen, aún si es ineficiente habrá respondedores que son mejores que los no respondedores. Aunque es deseable la respuesta completa CR, es predictiva, y es necesaria para la cura; de la forma que está definida actualmente, la respuesta completa CR no indica la cura. Esto es debido, como apuntó el Dr. Rajkumar en la sesión educativa, a que la definición de respuesta completa CR no es precisa. La respuesta completa CR puede ser un buen indicador de sobrevida global en muchos, pero no en todos los estudios. El Dr. Barlogie mostró que el mieloma es precedido a menudo por gamopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), que está presente en 3% de la población de Estados Unidos. Esto representa 10 millones de personas que están bien. Lo que sugiere que una sub-población de pacientes con mieloma no necesita tener respuesta completa CR; ellos podrían tener una muy buena respuesta parcial (VGPR very good partial response) y aún estar bien. Ellos no se beneficiarán con la reducción de su proteína de mieloma a cero, lo que realmente puede ser perjudicial.

Lynne Lederman, PhD, es una médica escritora en Mamaroneck, New York



INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION LATIN AMERICA
WWW.MYELOMALA.ORG