

Quimioterapia combinada alternante tipo VCMP/VBAP vs. melfalán-prednisona en el tratamiento del mieloma múltiple sintomático: Estudio aleatorizado de 52 pacientes

A. Alcalá / M.^a L. Escudero / M.^a S. Durán / F. Gámez / M.^a del M. Nieto / A. Biedma

Introducción

Melfalán y prednisona (MP) intermitente, ha sido el tratamiento estándar del mieloma múltiple (MM) durante los últimos 20 años, con tasas de respuesta entre 35 y 55% en la mayoría de los estudios y duración de la supervivencia media entre 2 y 3 años. En 1983, el Southwest Oncology Group (SWOG) informó un aumento significativo tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia de los pacientes tratados con quimio-

Este trabajo ofrece los resultados de un ensayo distribuido al azar de terapia antineoplásica: la tradicional de melfalán-prednisona (MP) frente a la poliquimioterapia alternativa de tandas de vincristina-melfalán-ciclofosfamida-prednisona (VMCP) y vincristina-carmustina-doxorubicina-prednisona (VBAP). Se integran en un estudio multicéntrico del grupo cooperativo español PETHEMA.

El colectivo de enfermos sometidos a la prueba terapéutica es de 52 casos, la mayor parte de ellos afectados de mielomatosis de masa tumoral alta, de acuerdo con las especificaciones de DURIE y SALMON.

El resultado más sobresaliente estriba en la ventaja obtenida con la poliquimioterapia alternativa en dos concretas indicaciones:

- mielomas de tipo IgA
- mielomatosis con insuficiencia renal.

Es llamativa la menor toxicidad de este tipo de poliquimioterapia que el tratamiento clásico de melfalán-prednisona.

siva que la del MP (3).

Por tanto, si la quimioterapia intensiva mejora la evolución de los pacientes con mieloma genera controversia.

El objetivo del presente estudio randomizado fue determinar si una modificación del mejor brazo terapéutico del SWOG (cursos alternantes de vincristina, melfalán, ciclofosfamida y prednisona [VMCP] y vincristina, carmustina [BCNU], adriamicina [doxorubicina], y predni-

sona [VBAP]) podría ser superior al tratamiento estándar MP, en un gran número de pacientes.

Comunicamos los resultados obtenidos en 52 pacientes (tabla 1) diagnosticados de MM sintomático tratados con el protocolo XIX, diseñado por el Grupo Cooperativo Español PETHEMA (Programa para el estudio de la Terapéutica de las Hemopatías malignas).

terapia combinada alternante en comparación con los que recibieron MP (1).

Asimismo, el Medical Research Council ha publicado recientemente que la quimioterapia combinada es más efectiva que el melfalán solo (2). Sin embargo, otros ensayos prospectivos randomizados no han mostrado un aumento significativo de la supervivencia en los pacientes que recibieron la terapia más inten-

Palabras clave: Mieloma múltiple. Melfalán en el mieloma. Poliquimioterapia en plasmocitoma

Fecha de recepción: 29-7-93

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes

Paciente	S/E	P.S.	Gr.	Ca.	Alb.	Hb.	Plaqt.	M.O.	LDH	β_2 - μ	Estadio	C.M.	B.J.	Respuesta	Superv.	Opción
1 FPG	V/63	1	1,4	9,7	43,9	11,5	114	46	161	2,2	II-A	G 56,2	—	Objetiva	36	A
2 ACMI	M/59	2	1,0	10,1	48,2	14	207	21	172	5,2	II-A	A 32,1	K 4930	Mejoría	17	A
3 MIG	M/63	4	1,0	10,3	35,3	9,3	260	7	111	5,8	III-A	A 35,5	—	Objetiva	37	B
4 CTM	V/52	2	1,0	10,4	42,4	13,7	308	5	209	1,7	III-A	A 13,8	—	Objetiva	14	A
5 AGF	M/50	4	1,6	12	27	7,8	90	47	211		III-A	A 73	L 650	Fracaso	1	A
6 MHM	M/61	1	0,7	9,1	38,7	6	263	20	209	4,6	III-A	G 44,6	—	Mejoría	34	A
7 FCN	M/61	3	1,3	10,7	41,7	7,7	283	20	250		III-A		L 14000	Fracaso	10	B
8 TES	M/64	2	1,2	10,5	48,2	9,4	250	58	230		III-A	A 39	—	Fracaso	10	A
9 DLA	M/74	5	1,0	10,8	46,7	10,1	130	63	296		II-A	A 20,6	—	Fracaso		A
10 CHC	M/66	2	4,8	9,7	40	7,3	60	77	314		III-B		K 670	Fracaso	22	B
11 JJR	V/63	2	1,3	9	24,8	8,6	300	0	177	14,7	III-A	G 36,8	—	Fracaso	50	A
12 JVR	M/83	1	1,6	8,6	35	10	390	85			III-A	G 10,5	—	Objetiva	47	A
13 CRO	V/67	2	1,1	8,9	38,8	13,4	220	49	224		III-A	C 47,6	—	Mejoría	32	B
14 SMC	V/61	2	9,1	13,4	34	9	135	18	222		III-B	A 44,4	L 1900	Ex-precoz	1	A
15 FMC	V/77	3	0,9	8,7	32,9	10,5	336	9	383		II-A	G 20	—	P Control		A
16 JBC	M/71	1	1,0	9,7	35,9	8,4	118	23	225	6,2	III-A	G 51,1	—	Fracaso	16	B
17 MTJ	M/66	3	0,6	9,3	37,9	11,2	172	38	219		II-A	A 22,4	—	Ex-precoz	2	B
18 EDR	M/62	1	6,0	8,1	43	6,5	162	67	281	17,5	III-B		L 13000	Mejoría	28	B
19 MST	V/51	2	1,7	10,5	37	8	170	40	200	12,6	III-A		L 24400	Objetiva	27	A
20 AMN	V/66	2	0,9	10,1	41,5	15	244	7	225	4,5	II-A	A 21	—	Mejoría	58	A

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes (Continuación)

Paciente	S/E	P.S.	Gr.	Ca.	Alb.	Hb.	Pla.	M.O.	LDH	β_2 - μ	Estadio	C.M.	B.J.	Respuesta	Superv.	Opción
21 NIP	M/26	1	0,7	9,1	48,2	11,7	272	13	138	1,2	II-A	G 25.2	—	Mejoría	68	A
22 CFA	V/53	0	1,2	10	31,7	8,7	389	23	266	2	III-A	G 62	K 3870	Objetiva	78	A
23 MMN	M/68	1	2,3	9,8	43	10,8	205	6	193	6,8	III-B		L 949	Mejoría	47	1
24 ASE	M/69	1	0,7	9,8	46,2	11	268	7	288	7,5	I-A	A 20.2	—	Mejoría	66	A
25 MVC	V/60	2	1,9	11,4	25	8,6	205	16	137		III-B	G 79	K 451	Objetiva	62	A
26 JMR	V/67	2	0,7	7,9	32,7	8,1	124	72	187	12,4	III-A	G 59.6	—	Mejoría	48	B
27 JNM	V/64	1	5,8	7,2	47,9	11,8	206	5	184	10,4	I-B	A 18.8	L 387	Objetiva	17	A
28 JNC	V/58	0	1,1	11,7	39,9	13,2	245	15	274		III-A	A 50.9	—	Objetiva	12	B
29 FCC	V/75	0	1,1	11,5	41	13,6	152	43	142		II-A	G 38.4	K 801	Fracaso	20	B
30 JMH	M/73	0	0,9	10,7	29,8	14,4	190	90	141	3,9	III-A	G 33.5	K 2050	Objetiva	38	A
31 ALD	M/66	2	1	10,6	44,6	13,4	237	16	252		II-A	G 23.2	—	P Control		B
32 PPT	V/57	2	1,1	9,6	48,6	13,7	161	19	168		III-A	A 32.4	—	Fracaso	14	A
33 AIE	V/68	2	1,5	8,9	42,7	8,5	183	38	170		III-A	G 6.3	K 200	Ex-precoz	2	A
34 JML	V/72	3	0,7	9	35,2	11	377	10	194		II-A		K 451	Objetiva	13	A
35 FMH	V/72	3	1,7	12,3	33	8,8	186	42	101		III-A	A 75	—	Objetiva	20	B
36 GPM	V/51	0	0,9	10	50,4	14,6	155	2	178	4,4	III-A	A 15	—	Objetiva	36	A
37 AIM	M/60	1	0,8	9,6	55	13	334	125	174	3,8	I-A	A 12.6	—	Objetiva	68	B
38 JCM	V/61	2	3,2	12	58	7	100	94	520		III-B		K 11300	Fracaso	28	A
39 MCS	V/61	1	1,1	14	48,5	12,9	289	9			III-A	G 25.7	K 1950	Mejoría	83	A
40 CYO	M/79	1	1	9,4	45,4	9,7	323	14	219	5,2	II-A		L 6020	Objetiva	50	B

Tabla 1. Características clínicas y biológicas de los pacientes (Continuación)

Paciente	S/E	P.S.	Cr.	Ca.	Alb.	Hb.	Plaq.	M.O.	LDH	β 2- μ	Estadio	C.M.	B.J.	Respuesta	Superv.	Opción
41 AMM	M/59	1	0,9	11	45,4	14,3	259	18	183	6,9	II-A	A 24.3	—	Objetiva	51	B
42 EDS	V/53	0	1,1	10,1	49,7	12,8	294	11	156	3,8	I-A	C 31.8	—	Objetiva	68	B
43 ACM	M/66	1	0,8	9,2	47	12,7	67	8	253	6,5	II-A	A 20.1	—	Estable	57	B
44 JLL	M/63	3	0,6	9	39	9,3	166	28	170	2,2	II-A	C 48.6	—	Objetiva	48	B
45 FCC	M/66	1	1,2	9,3	38,2	13	176	98	743	4,5	III-A	C 51.4	—	Objetiva	43	B
46 FFN	M/62	2	2,7	14,2	30	8,8	173	78		23,5	III-B	C 65.8	L 3760	Objetiva	17	B
47 ECC	M/55	1	10	156	696	7	70	51	301	89	III-A		K 4930	Objetiva	33	B
48 JCC	V/43	1	11	98	362	112	390	30	169		III-A	C 67.6	—	Fracaso	7	B
49 FSR	V/70	2	28	122		7	271		343		III-B		L 6130	Mejoría	26	B
50 RGM	M/68	1	8	9	401	14	264		179	48	II-A		K 451	Objetiva	27	B
51 BMC	V/63	1	15	91	416	119	392	23	372	2	III-A		K 4023	Objetiva	16	B
52 TMB	M/62	2	27	113	402	12	240	58	201	38	III-B	C 21	K 8950	Objetiva	35	B

P.S. = Estado General / Cr. = Creatinina mg/dl. / Ca. = Calcio mg/dl. / Alb. = Albúmina gr./l. / Hb. = Hemoglobina gr./dl. / Pla. = Plaquetas $\times 10^9/L$. / M. O. = % de células plasmáticas en médula ósea / β 2- μ = β 2-microglobulina mg./ml. / LDH = U/lL. / C.M. = Componente monoclonal / B.J. = Proteinuria Bence-Jones / K = Kappa / L = Lambda.

Material y métodos

Desde enero de 1985 a diciembre de 1989 entraron en el estudio 52 pacientes formando parte de una serie total de 487 pacientes del grupo cooperativo español Pethema. El diagnóstico de MM se realizó según los criterios de Chronic Leukemia-Myeloma Task Force (tabla 2). Todos los pacientes tenían previamente un MM sintomático (tabla 3) no tratado. No fueron criterios de exclusión edad avanzada ni mal estado general. No se incluyeron pacientes con úlcus duodenal activo, arritmias o insuficiencia cardíaca. MM fueron clasificados según el sistema de estadiaje de Durie y Salmon (tabla 4).

Esquema terapéutico

Los pacientes fueron estratificados por estadio clínico y después fueron randomizados contrabalanceando ambas ramas. Los pacientes asignados a MP recibieron Melfalán (9 mg./m.²) por vía oral y prednisona (60 mg./m.²) por vía oral durante cuatro días. Los pacientes a quienes se asignó quimioterapia combinada recibieron ciclos alternantes de VCMP (vincristina 1 mg. i.v. el día 1, ciclofosfamida 400 mg./m.² i.v. el día 1, melfalán 6 mg./m.² por vía oral desde el día 1 al 4, y prednisona 60 mg./m.² por vía oral o parenteral desde el día 1 al 4) y VBAP (vincristina 1 mg. i.v., BCNU y Adriamicina 30 mg./m.², cada una i.v. el día 1, y prednisona 60 mg./m.² por vía oral o parenteral desde el día 1 al 4). Los ciclos se administraron cada 4 semanas. Los pacientes con creatinina sérica igual o mayor a 2 mg./dl. recibieron los agentes alquilantes en los dos primeros ciclos a mitad de la dosis. Otras modificaciones en la dosis de los agentes alquilantes se hicieron en función de la leucopenia y trombopenia, en cuyo caso se permite retrasar la administración del ciclo en una o dos semanas. En caso de intensa mielotoxicidad se podrán administrar las tandas a dosis de dos tercios o un medio de lo establecido. Se realizó radioterapia local en los casos en que estuvo indicada. Se evaluó la respuesta tras ocho ciclos de tratamiento. Sin embargo, la progresión (tabla

5) de la enfermedad evidente después de un mínimo de 4 ciclos de quimioterapia se consideró fracaso terapéutico (tabla 6), y estos pacientes pasaron a un régimen de rescate (4), VBAD (vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona a altas dosis) o interferón alfa-2 y dexametasona (5). Los pacientes que murieron antes de la evaluación también se consideraron fracaso terapéutico. Los pacientes que respondieron recibieron ocho ciclos adicionales.

Criterios de respuesta

Se definió respuesta objetiva como reducción del 50% o más del componente monoclonal, mejoría del estado general (PS) al menos en dos grados (tabla 7), y disminución de más de 50% del tamaño de los plasmocitomas palpables (tabla 6). El tamaño y número de las lesiones osteolíticas (tabla 8) no deberán sufrir aumento y debe corregirse la hipercalcemia (< 11.5 mg./dl.), la anemia (> 9 gr./dl.) y la hipoalbuminemia (> 30 gr./L.). Los pacientes que cumplieron todos los criterios anteriores, pero que mostraron una reducción inferior al 50% del componente monoclonal se consideraron como respuesta parcial. Cuando los criterios de respuesta objetiva o parcial no se cumplieron al paciente se calificó de fracaso terapéutico. Las respuestas transitorias observadas durante los primeros meses del tratamiento con recaída (tabla 9) posterior antes de completar los ocho ciclos se consideraron como fracaso terapéutico. Los pacientes que murieron dentro de los dos meses del comienzo del tratamiento se definieron como exitus precoz. Por último, la recaída se definió como un incremento superior al 50% del componente M, desde el nivel más bajo alcanzado con el tratamiento inicial, un aumento en el número o tamaño de las lesiones osteolíticas, y el desarrollo de plasmocitomas extraóseos, anemia o hipercalcemia.

Resultados

Comparabilidad de los grupos terapéuticos

Las características preterapéuticas de ambos grupos de pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple (Chronic Leukemia-Myeloma Task Force)

En ausencia de componente M sérico o urinario:

Lesiones osteolíticas o tumoraciones palpables, junto a uno o más de los criterios siguientes:

1. Plasmocitosis medular $> 20\%$ en ausencia de otra enfermedad que curse con plasmocitosis reactiva (*).
2. Infiltración plasmocelular en tejidos biopsiados.

En presencia de componente M: uno o más de los siguientes criterios:

1. Plasmocitosis medular superior al 5% , en ausencia de enfermedades que den lugar a plasmocitosis reactiva.
2. Infiltración por células plasmáticas en biopsia hística.
3. Cifra de células plasmáticas en sangre periférica $\geq 0.5 \times 10^9/L$.
4. Osteolisis no explicable por otras causas.

(*) Causas de plasmocitosis reactiva: infecciones crónicas, neoplasias, colagenosis, agranulocitosis, hepatopatía crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Tabla 3. Criterios de inclusión: Mieloma múltiple sintomático

— Se han incluido pacientes diagnosticados de MM que no han recibido tratamiento citostático previo, portadores de MM sintomático.

— Se han considerado MM sintomáticos aquellos pacientes que presentan uno o más de los siguientes datos clínicos atribuibles al MM.

1. Dolores óseos.
2. Síndrome anémico.
3. Infecciones de repetición.
4. Diatesis hemorrágica.
5. Disminución del peso corporal superior al 10% en los últimos seis meses.
6. Síndrome de hiperviscosidad.
7. Hipercalcemia.
8. Síndrome de compresión medular.
9. Insuficiencia renal (Creatinina ≥ 2 mg./dl., BUN ≥ 30 mg./dl.) en ausencia de deshidratación.
10. Proteinuria de cadenas ligeras ≥ 1 gr./24 horas.

— Los pacientes que, aun cumpliendo criterios diagnósticos de MM no presenten ninguno de los datos enumerados, se consideran portadores de MM asintomático y no se han incluido en el protocolo hasta que presenten datos inequívocos de progresión de la enfermedad.

— Los pacientes se han incluido en el protocolo independientemente del estadio en el que se encuentran (tabla 4), aunque se han aleatorizado por separado en función del estadio clínico. El mal estado general y/o la edad avanzada no han sido motivos de exclusión, a no ser que la situación clínica del paciente se considere irreversible.

— Se han excluido del protocolo los pacientes con antecedentes de cardiopatía severa (cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, trastornos importantes del ritmo y/o de la conducción), debido a la cardiotoxicidad de la doxorubicina, y los enfermos con úlcus gástrico o duodenal activo.

Tabla 4. Clasificación por estadios del mieloma múltiple (*)

Estadio	Criterios	Masa tumoral (células × 10 ¹² /m. ²)
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina > 10 g./100 ml. 2. Calcemia normal 3. Radiología ósea normal 4. a) IgG < 5 g./100 ml. b) IgA < 3 g./100 ml. c) Eliminación de cadenas ligeras en orina < 4 g./24 h.	Baja (< 0,6)
II	No clasificable en estadio I ni III.	Intermedia (0,6-1,2)
III	Uno o más de los siguientes: 1. Hemoglobina < 8,5 g./100 ml. 2. Calcemia corregida > 11,5 mg./100 ml. 3. Lesiones óseas avanzadas (tabla 8). 4. IgG > 7 g./100 ml. IgA > 5 g./100 ml. Cadenas ligeras orina > 12 g./24 h.	Alta (> 1,2)
Subclasificación: A = creatinina < 2 mg./100 ml. B = creatinina ≥ 2 mg./100 ml.		

(*) Reproducido de Durie y Salmon.

La frecuencia de diferentes parámetros fue similar en ambos grupos. Los pacientes con alta carga tumoral constituyeron el grupo mayor (63.5%). La baja proporción de pacientes en estadio I, 4 casos de la serie estudiada, puede ser explicada por el hecho de que el protocolo se diseñó exclusivamente para pacientes con MM sintomático.

Respuesta terapéutica

De los 26 pacientes evaluables tratados con MP, la tasa de respuesta global fue del 65% (38.4% respuestas objetivas, más 26.6% respuestas parciales) mientras que en el grupo de 26 pacientes tratados con quimioterapia combinada alternante la tasa de respuesta fue del 73%

Tabla 5. Criterios de progresión

<p>La presencia de uno o más de los siguientes criterios se ha considerado progresión de la enfermedad.</p> <ol style="list-style-type: none"> Empeoramiento del estado general: Se ha considerado cuando existe un aumento igual o superior a dos grados (tabla 7) en la escala de afectación del estado general. Aumento comprobado del componente monoclonal igual o superior al 50% respecto al valor inicial o al más bajo alcanzado. Aumento del 50% en la cantidad de cadenas ligeras excretadas en la orina de 24 horas respecto al valor inicial o al más bajo alcanzado. Aumento en el número y/o tamaño de las lesiones osteolíticas. Presencia de manifestaciones clínicas y/o analíticas del síndrome.
--

Tabla 6. Criterios de respuesta

A) *Respuesta objetiva*

Incluye respuesta satisfactoria y que cumple todos los criterios siguientes:

- a) Mejoría del estado general. Se ha considerado al lograr pasar a 0 partiendo de cualquiera otro de los grados (tabla 7) o bien cuando haya una disminución de dos grados con respecto al valor inicial previo a la terapéutica.
- b) Disminución igual o superior al 50% del tamaño de todos los plasmocitomas palpables.
- c) No se aprecian aumento del tamaño ni del número de las lesiones osteolíticas.
- d) Corrección de la hipercalcemia (cifra de calcio sérico corregido inferior a 11 mg./100 ml.), de la anemia (cifras de hemoglobina igual o superior a 9 gr./dl.) y/o de la hipoalbuminemia (albúmina sérica superior a 30 gr./l.), si estas anomalías existían previamente y se consideraban debidas al MM.
- e) Disminución igual o superior al 50% del valor inicial del componente monoclonal (en plasma y/u orina) determinado por electroforesis y comprobado en dos determinaciones separadas por un intervalo de tres semanas.

B) *Mejoría*

Hemos considerado mejoría cuando se cumplen los criterios a, b, c y d del apartado anterior.

C) *Fracaso*

Los pacientes que no han cumplido los criterios de respuesta objetiva o mejoría se han considerado como fracaso terapéutico.

Tabla 7. Grado de afectación del estado general

0. No hay evidencia clínica de enfermedad.
1. Paciente asintomático pero capaz de efectuar su trabajo y actividades diarias.
2. El enfermo no puede trabajar pero es capaz de cuidar de sí mismo. Permanece menos del 50% del tiempo en cama.
3. El paciente requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos. Permanece más del 50% del tiempo en cama.
4. Incapacitación grave. El enfermo requiere hospitalización y tratamiento activo. Está postrado en cama.

Tabla 8. Escala de afectación ósea

- Escala 0. Radiología ósea normal.
- Escala 1. Osteoporosis generalizada atribuible al MM y no a la edad.
- Escala 2. Lesiones osteolíticas en menos de cuatro regiones óseas (*).
- Escala 3. Lesiones osteolíticas en cuatro o más regiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

(*) Se entienden por regiones óseas las seis siguientes: cráneo, columna vertebral, extremidades superiores, caja torácica (cintura escapular, costillas), pelvis y extremidades inferiores.

Tabla 9. Criterios de recaída

Los hemos aplicado sólo a los pacientes en abstención terapéutica.

Consideramos un paciente en recaída uno o más de los siguientes criterios.

- a) Empeoramiento del estado general: Aumento en dos o más grados en la escala de valoración del estado general con respecto al considerado de respuesta objetiva.
- b) Aumento del componente monoclonal en más del 50% respecto al nivel más bajo alcanzado.
- c) Reparición del componente monoclonal (sérico o urinario) en los pacientes en los que había desaparecido con el tratamiento.
- d) Aumento en el número y/o tamaño de las lesiones osteolíticas.
- e) Aparición o presencia de plasmocitomas extraóseos.
- f) Presencia de anemia y/o hipercalcemia.

(53% respuestas objetivas, más 20% respuesta parcial) ($P = .025$). En suma, una proporción altamente significativa de respuestas objetivas fue observada con quimioterapia combinada en comparación con MP (53% vs 38.4%). Tanto mujeres como pacientes con fracaso renal tratados con MP tuvieron una tasa de respuesta objetiva de sólo 15.3% (4 de 26). Para determinar las características de los pacientes (incluyendo brazo terapéutico) asociadas con respuesta objetiva, un análisis de regresión multivariante fue realizado. Los factores negativos asociados a una tasa de respuesta objetiva en el conjunto de la serie fueron recuento bajo de plaquetas, tratamiento con MP, altos niveles de creatinina sérica y componente monoclonal IgG. En la rama MP, los factores predictivos independientes relacionados con una baja respuesta fueron sexo femenino y alto nivel de creatinina sérica, mientras que en la rama VCMP/VBAP las variables desfavorablemente asociadas con la respuesta fueron recuento de plaquetas bajo y mielomas tipo IgG. La duración media de la respuesta objetiva medida desde la fecha de la respuesta hasta la fecha de la recaída fue casi idéntica en ambas ramas terapéuticas (18 meses v.s. 17.8 meses).

Supervivencia

La duración media de la supervivencia desde el comienzo del tratamiento para el total de los 52 pacientes fue de 31.3 meses. No se encontraron diferencias significativas cuando se com-

pararon las curvas de supervivencia de ambos grupos, con una duración media de la supervivencia de 27.6 meses y 32.8 respectivamente. Las variables más significativas tras evaluar las características clínicas y analíticas iniciales fueron: estadio clínico, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, nivel de creatinina, edad, nivel de albúmina, estado clínico y porcentaje de células plasmáticas en médula ósea. Cuando se evaluó la eficacia de los dos regímenes terapéuticos en los diferentes subgrupos pronósticos, la única diferencia encontrada fue una supervivencia significativamente superior en los pacientes con mieloma IgA tratados con VCMP/VBAP (20.2 meses v.s. 38.4 meses).

Toxicidad

El tratamiento se administró generalmente de forma ambulatoria y fue clínicamente bien tolerado. La mielosupresión fue evaluada según la escala de la OMS (WHO) (6). No hubo diferencias significativas en la toxicidad máxima observada respecto a los recuentos leucocitarios y de granulocitos, aunque hubo una tendencia de toxicidad mayor con MP. Además, el régimen MP produjo una proporción significativamente mayor de toxicidad grado 2 ó mayor trombopenia que el VCMP/VBAP (23.6% vs 10.3%). Durante los primeros ocho ciclos de quimioterapia, la dosis inicialmente administrada se redujo entre un 25% y 50% en 26.9% de pacientes que recibieron MP y en 23.0% de los pacientes que recibieron VCMP/VBAP.

Discusión

Desde su introducción por Alexanian et al. (7) en 1969, el régimen MP intermitente ha constituido el tratamiento estándar para el MM. En la búsqueda de un tratamiento más efectivo, en la última década se han realizado varios ensayos randomizados (1-5, 8, 9). No obstante, la quimioterapia combinada fue claramente superior al melfalán convencional, tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia, solamente en dos de estos ensayos. El estudio realizado por el grupo SWOG (1) demostró una tasa de respuesta y una supervivencia significativamente superiores en los enfermos tratados con VCMP/VCAP o VCMP/VBAP en comparación con los que recibieron MP; el beneficio en la supervivencia de la quimioterapia combinada se manifestaba aun después de un período de seguimiento de 8 años (11). En la gran serie recientemente publicada por el Medical Research Council (2), la combinación de adriamicina, BCNU, ciclofosfamida, y melfalán (ABCM) aumentó tanto la proporción de pacientes que alcanzaron la fase estable como la supervivencia en comparación con melfalán solo. Estos estudios sugieren que la combinación de BCNU y adriamicina, que tienen resistencia cruzada parcial con los agentes alquilantes, puede ser un componente importante en los regímenes previamente mencionados. Siguiendo los prometedores resultados del estudio SWOG, otros grupos (3, 12, 13) han comparado el régimen alternante VCMP/VBAP con MP en ensayos prospectivos randomizados. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia entre los dos regímenes.

En nuestro protocolo, la dosis de ciclofosfamida se administró i.v. el día 1 para asegurar tolerancia al tratamiento, y los ciclos de VCMP y VBAP se administraron alternativamente en vez de dar tres ciclos de VCMP seguidos por tres ciclos de VBAP. Estos cambios se hicieron como un intento de evitar resistencias a regímenes al menos parcialmente sin resistencias cruzadas. Además, ya que repetir combinaciones con melfalán a intervalos de 3 semanas no

parecía ser un esquema óptimo (14), los ciclos de tratamiento se administraron a intervalos de 4 semanas para permitir una adecuada recuperación de leucocitos y plaquetas.

Como en el informe preliminar de este ensayo (9), se observó una proporción significativamente superior de respuestas objetivas con quimioterapia combinada. La baja tasa de respuesta objetiva observada en ambas ramas puede deberse a la alta proporción de pacientes con enfermedad avanzada incluidos en este estudio (63.4% estadio III, 19.2% con alteración inicial de la función renal, 27.3% con estado general (P.S.) grado 3 ó 4). De hecho, en dos largas series recientemente publicadas (2, 15), en las que todos los subgrupos pronóstico se incluyeron, la tasa de respuesta fue casi idéntica a la publicada en el presente estudio. Es también de interés que el 20.3% y el 17.5% de los pacientes tratados con MP y VCMP/VBAP respectivamente, lograron una respuesta parcial estable. Esto es particularmente importante, ya que la supervivencia de los pacientes que logran una respuesta parcial no es generalmente significativamente diferente de la de los pacientes que logran una respuesta objetiva. Las alentadoras tasas de respuesta objetiva recientemente informadas en pequeños estudios piloto (16, 17) necesitan confirmarse en grandes ensayos prospectivos. En las series actuales, el tratamiento con quimioterapia combinada se identificó como predictor independiente de respuesta. Además, recuentos plaquetarios bajos, alteración de la función renal y componente M, IgG, se asociaron negativamente con la respuesta. También es de interés que los predictores de respuesta fueron diferentes en cada grupo de tratamiento. Así, en la rama MP, las variables negativamente asociadas con la respuesta fueron sexo femenino y alteración de la función renal. Hasta donde nosotros conocemos, los efectos negativos del sexo femenino en la tasa de respuesta en pacientes tratados con MP han sido recientemente publicados (8). Con respecto a la función renal, nuestros resultados están en concordancia con el meta-análisis reciente de Gregory et al. (18), quienes informaron que los pacientes de peor

pronóstico respondían peor con MP que con quimioterapia combinada. Se ha sugerido (19) que una citorreducción temprana y rápida es crucial en el subgrupo de pacientes con alteración de la función renal y gran masa tumoral. Además, en pacientes con fracaso renal, la toxicidad del melfalán en médula ósea es impredecible. Consecuentemente, estos pacientes pueden ser tratados mejor con quimioterapia combinada que con el régimen estándar de MP. En la rama VCMP/VBAP, los dos factores negativamente asociados con la respuesta fueron recuento plaquetario bajo y mieloma IgG, hallazgos no informados en otras series. Como en otros estudios, la duración media de la respuesta objetiva fue idéntica en ambas ramas terapéuticas. En este sentido, es de destacar que la duración de la respuesta en el MM parece ser independiente tanto del tratamiento de inducción como del grado de respuesta inicial. Este hecho también ha sido observado cuando se utilizan regímenes más agresivos, como vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) (16, 20) o melfalán a altas dosis.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon las curvas de supervivencia global en ambos grupos de pacientes. Se ha informado una alentadora duración media de la supervivencia en un rango de 48 meses tanto con MP como con VCMP/VBAP. Sin embargo, en series más largas en las que se incluyen los pacientes de todos los subgrupos pronósticos, la duración media de la supervivencia en pacientes con mieloma todavía permanece entre 2 y 3 años. En nuestra serie, los factores pronósticos independientes fueron estadio, valor de hemoglobina, recuento plaquetario, edad, nivel de albúmina, P.S. y porcentaje de células plasmáticas en médula ósea. Como en otras series, el análisis de la supervivencia no mostró ninguna ventaja para ningún régimen en los diferentes subgrupos pronósticos. Aunque el análisis de la evolución en los diferentes subgrupos de pacientes puede ser confuso, es de interés que los pacientes con mieloma IgA tratados con quimioterapia combinada tuvieron una supervivencia significativamente mayor. No encontramos ninguna

explicación para la favorable evolución de los pacientes con mieloma IgA tratados con quimioterapia combinada. Sin embargo, es interesante que en el reciente meta-análisis de Gregory y col. (18) también se registraron supervivencias superiores para los pacientes con mieloma IgA tratados con quimioterapia combinada. Así, este hallazgo merece más amplia investigación en otras largas series de pacientes. La toxicidad hematológica fue moderada y bastante similar en ambos grupos. En contraste con el estudio inicial del SWOG (1), en nuestra serie, MP produce un grado superior de mielosupresión que el VCMP/VBAP, especialmente trombopenia. El menor grado de mielosupresión observado con VCMP/VBAP se debe probablemente al esquema alternante de VCMP/VBAP, ya que los agentes alquilantes, principalmente melfalán, fueron administrados a intervalos de 8 semanas. El régimen VBAP generalmente produce una mielosupresión moderada incluso en pacientes resistentes ampliamente tratados.

En conclusión, el presente estudio no apoya la visión de que la quimioterapia combinada a dosis estándar mejora el resultado de los pacientes con mieloma, excepto para los mielomas IgA. Sin embargo, el uso de dicha quimioterapia o de otros nuevos regímenes para aumentar la tasa de respuestas en los pacientes con MM, especialmente en aquellos factores de peor pronóstico, como alteración de la función renal, pudiera estar justificada si se confirman los datos recientes de que el alfa₂-Interferón puede prolongar la fase estable y la supervivencia en los pacientes respondedores. ◀

A. Alcalá, M.^a L. Escudero, M.^a S. Durán, F. Gámez, M.^a del M. Nieto, A. Biedma, *Servicio de Hematología-Hemoterapia, Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén, Jaén.*

Bibliografia

1. SALMON, SE.; HAUT, A.; BONNET, JD., et al.: «Alternating combination chemotherapy and levanisole improves survival in multiple myeloma: A Southwest Oncology Group study». *J. Clin. Oncol.* 1983, 1, 456-461.
2. MACLENNAN, ICM.; CHAPMAN, C.; DUNN, J., et al.: «Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis». *Lancet*, 1992, 339, 200-205.
3. BOCCADORO, M.; MARMONT, F.; TRIBALTO, M., et al.: «Multiple myeloma: VCMP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisolone even in high-risk patients». *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 444-448.
4. BLADÉ, J.; SAN MIGUEL, J.; SANZ-SANZ, MA.; ALCALÁ, A.: «Treatment of Melphalan-resistant Multiple Myeloma with Vincristine, BCNU, Doxorubicin, and High-dose Desamethasone (VBAD)». *Eur J. Cancer*, 1993, 29A-1, 57-60.
5. SAN MIGUEL, J.; MORO, M.; BLADÉ, J., et al.: «Combination of interferon and dexamethasone in refractory multiple myeloma». *Hematol. Oncol.*, 1990, 5, 185-189.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION: «Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment». *WHO Offset Publication núm. 48 Geneva, Switzerland, World Health Organization*, 1979.
7. ALEXANIAN, R.; HAUT, A.; KHAN, AU., et al.: «Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens». *Jama*, 1969, 208, 1680-1685.
8. BLADÉ, J.; SAN MIGUEL, J.; ALCALÁ, A.; MALDONADO, J.: «Alternating Combination VCMP/VBAP Chemotherapy Versus Melphalan/Prednisone in the treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Multicentric Study of 487 Patients». *Journal of Clinical Oncology*, 1993, 11, 6, 1-7.
9. BLADÉ, J.; SAN MIGUEL, J.; ALCALÁ, A., et al.: «A randomized multicentric study comparing alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAP) and melphalan-prednisone in multiple myeloma». *Blut*, 1990, 60, 319-322.
10. DURIE, BCM.; SALMON, SE.: «A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival». *Cancer*, 1975, 36, 842-854.
11. DURIE, BCM.: «Chemotherapy of myeloma: SWOG studies». *Hematol. Oncol.*, 1988, 6, 141-144.
12. ALEXANIAN, R.; DREICER, R.: «Chemotherapy for multiple myeloma». *Cancer*, 1984, 53, 583-588.
13. OSTERBORG, A.; AHRE, A.; BJORKHOLM, M., et al.: «Alternating combination chemotherapy (VCMP/VBAD) is not superior to melphalan/prednisone in treatment of multiple myeloma patients stage III. A randomized study from MCGS». *Eur J. Haematol.*, 1989, 43, 54-62.
14. BERGSAGEL, DE.: «Progress in the treatment of plasma cell myeloma?». *J. Clin. Oncol.*, 1983, 1, 510-512.
15. SALMON, SE.; TESH, D.; CROWLEY, J., et al.: «Chemotherapy is superior to sequential hemibody irradiation for remission consolidation in multiple myeloma. A Southwest Oncology Group study». *J. Clin. Oncol.*, 1990, 9, 1575-1584.
16. SAMSON, D.; GAMINARA, E.; NEWLAND, A., et al.: «Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as firstline therapy for multiple myeloma». *Lancet*, 1989, 2, 882-885.
17. OKEN, MM.; KYLE, RA.; GREIPP, PR., et al.: «Chemotherapy plus interferon in the treatment of multiple myeloma». *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1990, 9, 288.
18. GREGORY, WM.; RICHARDS, MA.; MALPAS, JS.: «Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in treatment of multiple myeloma. An overview of published trials». *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 334-342.
19. COOPER, MR.; MCINTYRE, OR.; PROPER, KJ., et al.: «Single sequential and multiple alkylating agents therapy for multiple myeloma. A CALGV study». *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4, 1331-1339.
20. HAROUSSEAU, JL.; MILPIED, N.; LAPORTE, JP., et al.: «Double intensive therapy in high-risk multiple myeloma». *Blood*, 1992, 79, 2827-2833.