

“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE, INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2002-2006”

Jule Vásquez Chávez¹ y Luis Casanova Marquez²

RESUMEN

Objetivo: Determinar la respuesta al tratamiento de primera línea, describir las características clínico-patológicas, estimar la sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida global (SG) según protocolo y según intención de tratamiento de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM).

Materiales y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, tipo serie de casos, descriptivo realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se incluyeron los pacientes diagnosticados de MM con tratamiento de primera línea del 2002 al 2006. Se revisaron 253 historias clínicas, 135 cumplieron criterios de selección. La estimación de las curvas de sobrevida se realizó por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana de edad fue 59,2 años. Hubo 67 hombres (65,7%). La inmunoglobulina G fue más frecuente (41,2%). El tratamiento más frecuente fue VAD (62,7%). 18 pacientes (17,6%) tuvieron respuesta completa (RC) y 30 (29,4%) respuesta parcial (RP). Hubo RC en 20,3% y RP en 25% de casos que recibieron VAD. La mediana de SLP fue 12 meses con sobrevida a los 5 años de 11,5%. La mediana de SG fue 33 meses con sobrevida a 5 años de 31,5%. β 2mg (>5,5), deterioro renal, número de cursos de VAD y porcentaje de células plasmáticas mostraron menor SG. La mediana de SG por intención de tratar para VAD fue 30 meses con sobrevida a 5 años de 30,3%.

Conclusiones: El tratamiento más utilizado fue VAD, con respuesta global de 45%. La SLP fue 12 meses, la SG fue 33 meses. Se observó menor sobrevida global con β 2mg (>5,5), deterioro renal, porcentaje de células plasmáticas y número de cursos de VAD.

Palabras clave: Mieloma múltiple, quimioterapia, sobrevida. (Fuente: DeCS,)

ABSTRACT

Objective: To determine the response to first-line treatment, describe the clinical and pathological features, estimate the progression-free survival (PFS), overall survival (OS) according to protocol and intention-to-treat patients with multiple myeloma (MM).

Materials and Methods: An observational, retrospective, case series, descriptive study conducted at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in Lima. We included patients diagnosed of MM with first-line treatment from 2002 to 2006. 253 medical records were reviewed, 135 met the selection criteria. The estimate of the survival curves was performed by the Kaplan-Meier method.

Results: The median age was 59.2 years. There were 67 men (65.7%). Immunoglobulin G was more frequent (41.2%). The most frequent treatment was VAD (62.7%). 18 patients (17.6%) had a complete response (CR) and 30 (29.4%) partial response. There was CR in 20.3% of patients who received VAD. The median PFS was 12 months with 5-year survival of 11.5%. The median OS was 33 months with 5-year survival of 31.5%. The β 2mg (> 5.5), renal impairment, the number of courses of VAD and the percentage of plasma cells were significantly showed lower OS. The median OS by intention to treat (ITT) VAD was 30 months with 5-year survival of 30.3%.

Conclusions: The most common treatment was VAD, with overall response of 45%. PFS was 12 months, OS was 33 months. Lower overall survival was observed with β 2mg (> 5.5), renal impairment, plasma cell percentage and number of courses of VAD.

Keywords: Multiple myeloma, chemotherapy, survival. (Source: MeSH NLM)

1 Médico Oncólogo, Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

2 Médico Oncólogo del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

Recepción Diciembre 2012 - Aceptación Diciembre 2012.

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple es una neoplasia de células plasmáticas las cuales se acumulan en la médula ósea (MO), llevando a destrucción ósea y falla medular.⁽¹⁾

Representa el 1% de todos los tipos de cáncer y el 10% de todas las

neoplasias hematológicas, siendo su mediana de edad al diagnóstico de 65 a 70 años.^(2,3) Aproximadamente 20 000 nuevos casos de MM se diagnostican en los Estados Unidos (EE.UU) cada año y la media de la edad al diagnóstico es de 66 años; sólo el 2% son menores de 40 años. Aproximadamente 11 000 personas mueren anualmente de mieloma múltiple en los EE.UU.⁽⁴⁾

Datos del Registro de Lima metropolitana indican una incidencia de 1,82 x 100 000 para ambos sexos; 2,25 para hombres y 1,45 para mujeres; la mortalidad para ambos sexos es 1,29; para hombres 1,58 y para mujeres 1,04.⁽⁵⁾

La presentación clínica de MM es muy variable. El dolor óseo, especialmente de fracturas por compresión de las vértebras o costillas, es el síntoma más común. Hallazgos que sugieren un diagnóstico de MM incluyen lesiones líticas óseas, anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia e infecciones recurrentes. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes con MM se encuentran libres de síntomas y se diagnostican por casualidad.^(6,7)

Se ha demostrado que el MM generalmente se desarrolla de la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI).⁽⁸⁾ Las células plasmáticas secretan inmunoglobulinas monoclonales, la más frecuente es la Ig G (60%), la Ig A es secretada en el 20%, el MM de cadenas ligeras es notado en el 18%, la Ig D en el 2% y la Ig E en <0.1%; la secreción biclonal (<1%) es rara y en <5% de pacientes no se secreta proteína monoclonal.^(1,9)

Se ha demostrado que el tratamiento del MM asintomático no ha demostrado mejoría de las respuestas.⁽¹⁰⁾

Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan esperar para iniciar el tratamiento indicado hasta que el paciente desarrolle síntomas relacionados al MM.⁽¹¹⁾

Antes del uso de quimioterapia (antes de 1960) la sobrevida media fue de 7 meses desde el momento que se iniciaba el tratamiento sintomático⁽¹²⁾, en 1981 la terapia combinada con melfalán y prednisolona fue asociado con 50% de tasas de respuestas y una mediana de sobrevida de 24 meses.⁽¹³⁾

En los siguientes años aparecieron esquemas terapéuticos como VAD y dexametasona a altas dosis.^(14,15, 16,17)

Actualmente los pacientes tienen que ser estratificados como candidatos o no para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los que sí son candidatos recibirán un tratamiento de

Tabla N° 1
Criterios Diagnósticos de Mieloma Múltiple⁽³¹⁾

- Mieloma de Células Plasmáticas Sintomático
Proteína M en sangre u orina*
Células Plasmáticas en Médula Ósea o Plasmocitoma#
Disfunción de tejido u órgano relacionado+
- Mieloma Asintomático (Smoldering)
Proteína M en suero en niveles de Mieloma (>30g/L) y/o
10% o más de Células Plasmáticas en Médula ósea.
No deterioro de tejido u órgano relacionado o síntomas relacionados de Mieloma

*Ningún nivel de Proteína M sérica o de orina está incluido. La proteína M en la mayoría de casos es >30g/L de Ig G o >25g/L de Ig A o >1g/24h de cadenas libres en orina pero algunos pacientes con mieloma sintomático, tienen niveles más bajo que estos.
#Usualmente las células plasmáticas monoclonales exceden 10% de células nucleadas en la médula ósea, pero ningún nivel es designado porque aproximadamente el 5% de pacientes con mieloma sintomático tienen <10% de células plasmáticas.
+El criterio más importante para mieloma sintomático son manifestaciones de daño de órgano, incluido anemia, hipercalcemia, lesiones líticas, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes.

Tabla N° 2
Sistema de Estadiaje para Mieloma Múltiple Modificado de Durie-Salmon⁽³²⁾

Estadío	Durie-Salmon (32)
I	Todos los siguientes: Hemoglobina > 10g/dL Calcio sérico normal o <= 12mg/dL Lesiones óseas solitarias (plasmocitoma) o ausentes Niveles bajos de Proteína M: Ig G <5 g/dL Ig A <3 g/dL Proteína de Bence Jones <4g/24h.
II	Ni I ni III
III	Uno o más de los siguientes: Hemoglobina <8.5g/dL Calcio sérico > 12 mg/dL Múltiples lesiones óseas líticas avanzadas. Proteína M alta: Ig G >7 g/dL Ig A >5 g/dL Proteína de Bence Jones > 12 g/24h,
Subclasificación	
A	Función renal normal (nivel de creatinina sérica <2.0 mg/dL) Función renal anormal (nivel de creatinina sérica >= 2.0 mg/dL)

inducción que no incluya agentes alquilantes (para preservación de células madres), posteriormente se realizará el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; en los que no son candidatos, se debe plantear los esquemas con los siguientes agentes de reciente introducción en los últimos 10 años como son Talidomida, Lenalidomida y Bortezomib.⁽¹⁸⁻²⁴⁾

El objetivo del estudio fue determinar la respuesta al tratamiento de primera línea de los pacientes con MM tratados en el INEN durante el periodo 2002-2006, así como describir las características clínicas y patológicas, estimar la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global según protocolo y según intención de tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio

El presente estudio fue observacional, retrospectivo tipo serie de casos, descriptivo realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Población y muestra

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico de MM sometidos a tratamiento de primera línea, desde enero del 2002 hasta diciembre del 2006, en el INEN. El diagnóstico de MM estuvo basado en la clasificación de la WHO 2008 (Tabla 1), el estadiaje estuvo basado en los criterios de Durie-Salmon (Tabla 2).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de MM en el INEN.
- Pacientes con 18 o más años de edad al diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento previo para MM.
- Pacientes con otro tipo de cáncer (sincrónico o metacrónico)
- Pacientes que no siguieron sus controles en la institución.
- Pacientes fallecidos o perdidos de vista sin haber recibido tratamiento.

Se solicitó información al departamento de estadística del INEN sobre los casos de Mieloma Múltiple en el periodo de estudio, entregándonos una base de datos de 280 historias clínicas, encontrándose solamente 253 en el archivo del INEN, las 27 historias clínicas que no se encontraron aparentemente estuvieron mal archivadas.

Se revisaron 253 historias clínicas, de las cuales 135 cumplieron los criterios de inclusión. 118 pacientes fueron excluidos: 40 con tratamiento previo, 4 con una neoplasia sincrónica o metacrónica, 19 que no siguieron sus controles en la institución, 47 perdidos de vista sin haber recibido tratamiento, 8 pacientes fallecidos previo al tratamiento.

De los 135 sólo 102 recibieron como mínimo 2 cursos de tratamiento y tuvieron estudios de evaluación de respuesta siendo considerados como el grupo de estudio, de los restantes 33 pacientes, 20 recibieron VAD, siendo considerados para el análisis de sobrevida por intención de tratamiento para VAD conformando un total de 84 pacientes.

La respuesta al tratamiento fue codificada como: a) Respuesta completa, b) Respuesta Parcial, c) Enfermedad Estable, d) Progresión de enfermedad (Tabla 3).

Consideraciones Éticas

Se solicitó permiso al Departamento de Investigación del INEN, se asignó un código de identificación a cada ficha de recolección de datos para garantizar la confidencialidad.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la

Tabla N° 3
Tipo de Respuesta ⁽³³⁾

Respuesta Completa (RC)

- Inmunofijación en suero y orina negativa y
- Desaparición de cualquier plasmocitoma y
- <5% de células plasmáticas en Médula Ósea (MO)

Respuesta Parcial (RP)

- Reducción de $\geq 50\%$ de proteína M sérica y reducción de la proteína M en orina de 24 horas en $\geq 90\%$ o <200 mg por 24 horas.
- Si la proteína M en suero y orina son inmensurables, se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libres involucradas y no involucradas en lugar de los criterios de proteína M.
- Si la proteína M en suero y orina son inmensurables y la determinación sérica de cadenas ligeras libres es inmensurable, se requiere $\geq 50\%$ de reducción en células plasmáticas de la MO en lugar de la proteína M, si el porcentaje inicial fue $\geq 30\%$.
- Además del criterio anterior, si está presente al inicio del estudio, también se requiere una reducción $\geq 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos.

Enfermedad Estable (EE)

Que no cumplan los criterios para RC, RP o progresión de enfermedad.

Progresión de Enfermedad (PE)

Requiere uno o más de los siguientes:

Aumento \geq del 25% de la respuesta basal en:

- El componente M sérico (incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dl) y/o
- El componente M de la orina (incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24 horas) y/o
- Sólo en pacientes sin niveles medibles de proteína M en suero y orina: la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres involucrados y no involucrados (incremento absoluto debe ser >10 mg/dl).
- Porcentaje de células plasmáticas en MO (porcentaje absoluto debe ser de 10%).
- Desarrollo definido de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos o claro aumento en el tamaño de las lesiones óseas existentes o plasmocitomas de tejidos blandos.
- Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido $>11,5$ mg/dl) que se puede atribuir exclusivamente al desorden de proliferación de células plasmáticas.

información a través de frecuencias, porcentajes y medidas resumen.

Para la sobrevida global, el tiempo de seguimiento comprende desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de último control o muerte y para la sobrevida libre de progresión desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de último control o progresión-recurrencia. La sobrevida global y libre de progresión fueron estimadas con el método de Kaplan Meier y diferencias se probaron con la prueba logrank.

Un valor $p < 0.05$ se consideró para una diferencia significativa.

En el análisis de la información se usó el programa R (disponible en: www.r-project.org)

RESULTADOS

Con respecto a las características clínicas y patológicas de los pacientes en estudio encontramos que la mediana de la edad de los pacientes fue 59,2 años (rango, 29 a 86 años). Hubo 67 hombres (65,7%) y 35 mujeres (34,3%).

La distribución según los estadios IA, IIA, IIB, IIIA y IIIB fue de 8 (7,8%), 5 (4,9%), 2 (2,0%), 65 (63,7%) y 22 (21,6%) pacientes, respectivamente. El tipo de Ig más frecuente fue la Ig G con el 41,2% de casos, seguido de la Ig A con el 30,4%.

El MM de cadenas ligeras estuvo presente en el 16,7%. En el 4,9% no se secretó ninguna proteína monoclonal.

La cadena ligera tipo Kappa fue la más frecuente con el 40,2% de casos, seguido del tipo Lambda con el 37,3%, en el 17,6% fue no determinado.

La mediana del porcentaje de células plasmáticas fue 41,5% (rango, 2 a 95%).

La mediana de la β -2microglobulina fue 3,72 (rango; 1,16 a 38,52). Solamente el 59% (61) de pacientes tuvieron β 2mg, el 28% (29) tuvo un valor menor de 3,5 y el 31% (32) de 3,5 a más.

El tratamiento médico de primera línea más frecuente fue VAD (Vincris-

Tabla N° 4
Características clínicas y patológicas

Características	N	%
Edad, años		
Mediana / Rango	59,2 / [29-86]	
Edad en intervalos		
Menos de 65	65	63,7
65 o más	37	36,3
Sexo		
Hombres	67	65,7
Mujeres	35	34,3
Estadio clínico		
I	8	7,8
IIA	5	4,9
IIB	2	2,0
IIIA	65	63,7
IIIB	22	21,6
Tipo de Inmunoglobulinas		
G	42	41,2
A	31	30,4
D	3	2,9
E	0	0,0
No secretor	5	4,9
Sólo cadenas ligeras libres	17	16,7
No consignado	4	3,9
Tipo de Cadena ligera		
Kappa	41	40,2
Lambda	38	37,3
No secretor	5	4,9
Desconocido	4	3,9
Ninguno (sólo cadenas pesadas)	14	13,7
% de células plasmáticas		
Mediana / Rango	41,5 / [2-95]	
β2mg al debut		
Mediana / Rango	3,72 / [1,16-38,52]	
β2mg al debut en intervalos		
Menos de 3,5	29	28,4
3,5-5,5	10	9,8
Más de 5,5	22	21,6
NSR (no se realizó)	41	40,2
Tratamiento médico de primera línea		
VAD	64	62,7
Ciclofosfamida Prednisona	29	28,4
Talidomida Dexametasona	6	5,9
CIFOSIP	1	1,0
Dexametasona a altas dosis	1	1,0
DTPACE	1	1,0
Número de cursos de VAD		
2 a 3	17	26,5
4 a 5	19	29,7
6	28	43,8
Número de cursos de Ciclofosfamida Prednisona		
2 a 4	5	17,4
5 a 8	17	58,6
9 a 12	5	17,2
13 a más	2	6,9
Respuesta terapéutica general y de VAD entre ()		
Respuesta completa	18 (13)	17,6 (20,3)
Respuesta parcial	30 (16)	29,4 (25)
Enfermedad estable	21 (12)	20,6 (18,8)
Progresión de enfermedad	21 (13)	20,6 (20,3)
No evaluable	12 (10)	11,8 (15,6)

tina, Adriamicina, Ciclofosfamida) con el 62,7% de casos seguido de Ciclofosfamida Prednisona con el 28,4%.

La cantidad de cursos según el esquema de tratamiento son los siguientes: Esquema VAD de 2 a 3 cursos en 17 (26,5%) pacientes, de 4 a 5 en 19 (29,7%) y de 6 en 28 (43,8%).

La respuesta terapéutica al tratamiento de primera línea para todos los esquemas mostró 18 pacientes (17,4%) con respuesta completa (RC), 30 (29,4%) con respuesta parcial (RP), 21 (20,6%) con enfermedad estable (EE), 21 (20,6%) con progresión de enfermedad (PE) y 12 (11,8%) con respuesta no evaluable (NE).

La respuesta terapéutica según tratamiento mostró que el esquema VAD tuvo respuesta RC en el 20,3% (13), RP en el 25% (16), EE en el 18,8% (12), PE en el 20,3% (13), NE en el 15,6% (10); el esquema Ciclofosfamida Prednisona tuvo RC en el 13,8% (4), RP en el 34,5% (10), EE en el 24,1% (7), PE en el 20,7% (6), no evaluable en el 6,9% (2); otros esquemas tuvieron RC en el 11,1% (1) y EE en el 44,4% (4) (ver tabla 4).

La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 12 meses con una mediana del tiempo de seguimiento de 11 meses (rango, 1 a 112 meses), estimándose la sobrevida libre de progresión a los 5 años en 11,5% (Gráfico 1). La β 2mg (mayor de 5,5) y el deterioro renal representado por el subtipo B (creatinina sérica mayor a 2mg/dL), mostraron menor sobrevida libre de progresión, con 8 meses y 6,5 meses respectivamente (Tabla 5, Gráfico 2 y Gráfico 3).

La mediana de sobrevida global fue de 33 meses con una mediana del tiempo de seguimiento de 26 meses (rango, 1 a 113 meses), estimándose la sobrevida global a los 5 años en 31,5% (Gráfico 4). La β 2mg (mayor de 5,5), el porcentaje de células plasmáticas (61 a 100%), el deterioro renal, así como haber recibido 2 a 3 cursos de VAD mostraron menor sobrevida global con 21, 19 y 13 meses respectivamente (Tabla 6, Gráfico 5, Gráfico 6 y Gráfico 7).

Para la SG por intención de tratar para VAD se consideraron 84 pacientes,

Tabla N° 5
Sobrevida libre de progresión según características clínicas y patológicas.

Características	n	Mediana, meses	Sobrevida libre de progresión a 5 años, %	p
Edad, años				
Menos de 65	65	12	18,3	0,311
65 a más	37	13	0,0	
Sexo				
Hombres	67	15	10,0	0,906
Mujeres	35	12	14,0	
% de células plasmáticas				
0-30	35	18	18,4	0,146
31-60	20	11	6,6	
61-100	29	8	4,5	
β2mg al debut				
Menos de 3.5	29	18	16,7	0,017
3.5-5.5	10	8	0,0	
Más de 5.5	22	8	5,5	
Tratamiento médico de primera línea				
VAD	64	12	15,1	0,66
Ciclofosfamida Prednisona	29	17	3,9	
Deterioro renal				
EC IIA+IIIA (sin deterioro)	70	16	15,2	0,002
EC IIB+IIIB (con deterioro)	24	6,5	0,0	

Gráfico N° 1

Curva estimada de la sobrevida libre de progresión, la mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 12 meses, el tiempo de seguimiento mediano fue de 11 meses (rango, 1 a 112 meses), la sobrevida libre de progresión estimada a los 5 años fue de 11,5%.

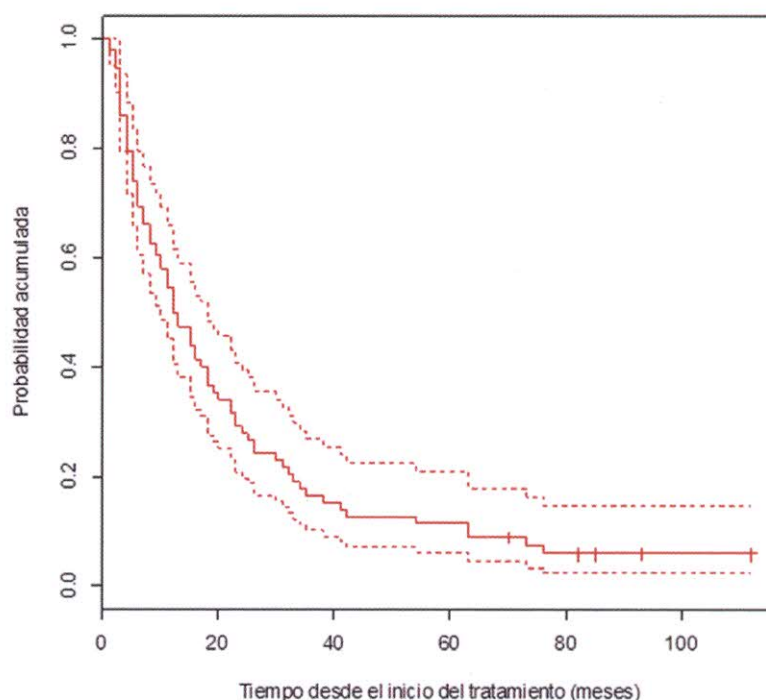


Gráfico N° 2

Curvas estimadas de la sobrevida libre de progresión según $\beta 2$. La sobrevida libre de progresión estimada a los 5 años en pacientes con $\beta 2$ mg menor de 3,5 (n=29) y mayor de 5,5 (n=22) fue de 16,7% y 5,5% respectivamente; en pacientes con $\beta 2$ mg entre 3,5 y 5,5 (n=10) fue de 0,0% a los 20 meses. En pacientes con $\beta 2$ mg menor de 3,5; entre 3,5 y 5,5 y mayor de 5,5 la mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 18, 8 y 8 meses, respectivamente.

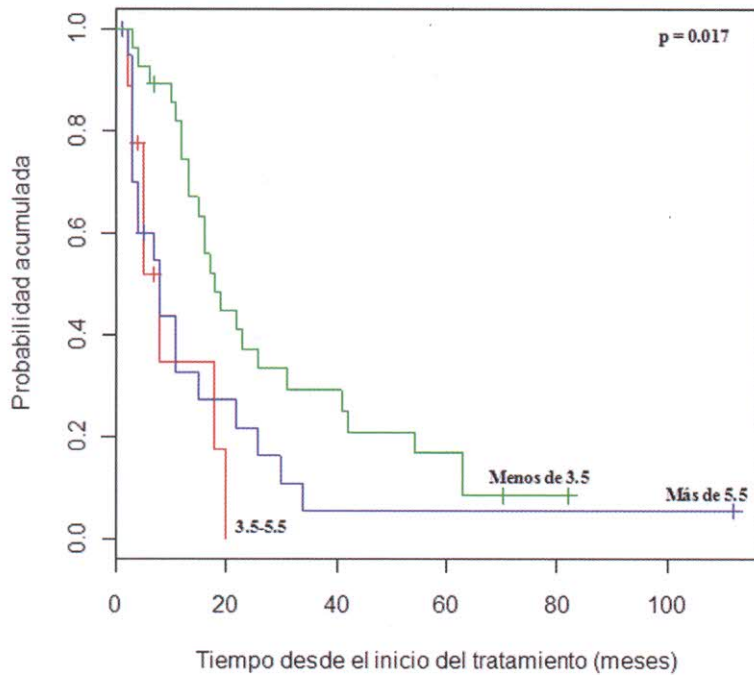
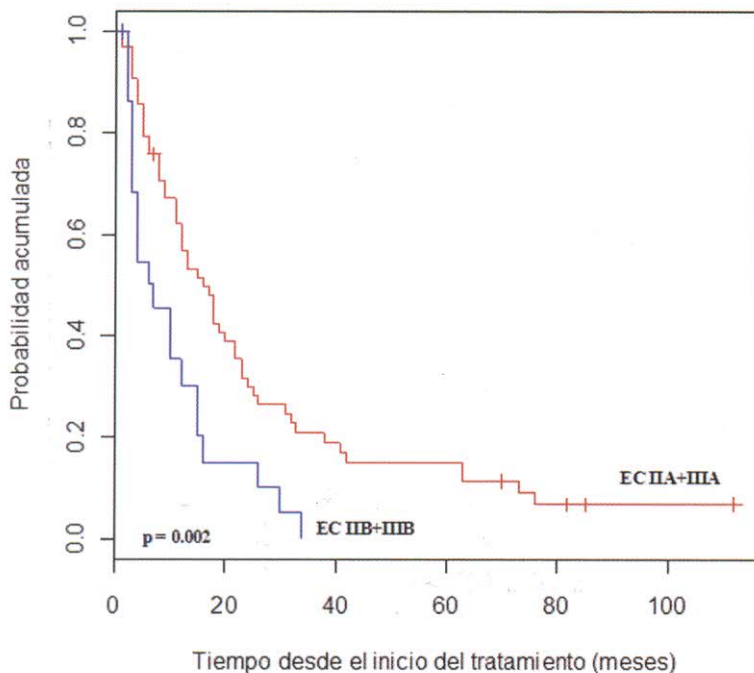


Gráfico N° 3

Curvas estimadas de la sobrevida libre de progresión según deterioro renal. La sobrevida libre de progresión estimada a los 5 años en pacientes con EC IIA + IIIA (n=70) fue de 15,2%; en pacientes con EC IIB + EC IIIB (n=24) fue de 0,0% a los 34 meses. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 16 meses en los que no tenían deterioro renal y de 6,5 meses en los que si lo tenían



incluyendo aquellos que cumplían todos los criterios, pero que luego de recibir un curso de tratamiento descontinuaron el mismo.

La mediana de sobrevida global por intención de tratar fue de 30 meses con una mediana del tiempo de seguimiento de 18,5 meses (rango, 1 mes a 101 meses), estimándose la sobrevida global por intención de tratar a los 5 años en 30,3%.

Hasta Setiembre del 2012 el 60,7% (62) de los pacientes se encontraban fallecidos, 15,7% (16) vivos y 23,5% (24) perdidos de vista.

DISCUSION

El MM continúa siendo una enfermedad incurable, Son pocos los estudios peruanos publicados sobre MM, tenemos 3 entre los más actuales, 2 corresponden a tesis realizadas por Dancuart y Aguilar en el INEN en 1975 y 1993 respectivamente^(25,26) y un estudio realizado por Carrasco en el Hospital Rebagliati en el 2002⁽²⁷⁾. Entre los estudios internacionales tenemos el de la clínica Mayo⁽²⁸⁾ y un estudio chileno.⁽²⁹⁾

La edad media al diagnóstico reportada en las series del INEN fue de 60,3 y de 59,3 años.^(25,26) En la población del Hospital Rebagliati fue de 65 años, tanto en el estudio de la Clínica Mayo⁽²⁸⁾ como en el estudio chileno⁽²⁹⁾ la edad media fue de 66 años. En nuestra serie es de 59 años, la cual es más cercana a la población del INEN.

La relación hombre: mujer reportada en el trabajo de Carrasco⁽²⁷⁾ fue de 1,51:1. En nuestro estudio es de 1,91:1 concordante con los valores internacionales.⁽⁴⁾

El estadio clínico más frecuente reportado tanto en el estudio de Aguilar⁽²⁶⁾ y el chileno⁽²⁹⁾ fue el EC III con el 60%. En nuestro estudio el más frecuente es el EC III con 85% guardando relación con dichos estudios.

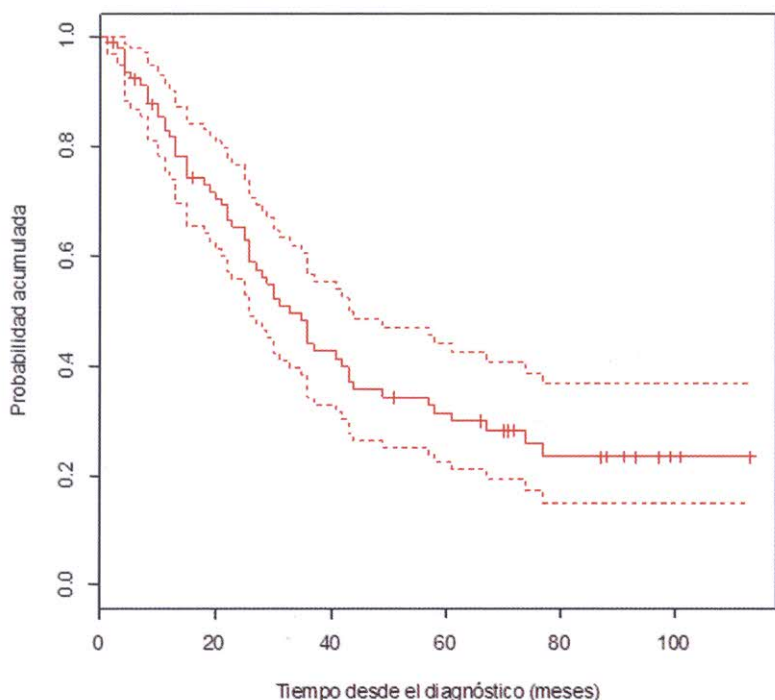
La inmunoglobulina más frecuente en los diversos estudios muestran un predominio de la Ig G seguido de la Ig A. En el estudio de Aguilar⁽²⁶⁾ la Ig G fue 49%, la Ig A 21%. En el estudio chileno

Tabla N° 6
Estimación de la sobrevida global según características clínicas y patológicas.

Características	n	Mediana, meses	Sobrevida global a 5 años, %	p
Edad, años				
Menos de 65	65	36	37.4	0.177
65 a más	37	28	22.2	
Sexo				
Hombres	67	33	30.7	0.321
Mujeres	35	41	32.9	
% de células plasmáticas				
0-30	35	30	38.2	0.014
31-60	20	44	30.9	
61-100	29	26	12.8	
β2mg al debut				
Menos de 3.5	29	61	50.6	0.012
3.5-5.5	10	49	35.6	
Más de 5.5	22	21	16.5	
Tratamiento médico de primera línea				
VAD	64	36	31.0	0.832
Ciclofosfamida Prednisona	24	36	32.5	
Deterioro renal				
EC IIA+IIIA (sin deterioro)	70	41	37.8	0.005
EC IIB+IIIB (con deterioro)	24	19	19.3	
Cursos-VAD				
2 a 3	18	13	15.7	0.006
4 a 5	19	31	36.9	
6 a más	27	42	37.3	
Cursos-Ciclofosfamida Prednisona				
2 a 4	5	49	0.0	0.582
5 a 8	17	26	32.3	
9 a 12	5	57	40.0	

Gráfico N° 4

Curva estimada de la sobrevida global (n=102), la mediana de la sobrevida global fue de 33 meses, el tiempo de seguimiento mediano fue de 26 meses (rango de 1 a 113 meses), la sobrevida global estimada a los 5 años fue de 31,5%.



la Ig G fue 51,8%, la Ig A fue 25,3%. En nuestro estudio encontramos que también predomina la Ig G seguido de la Ig A.

El tipo de cadena ligera más frecuente fue el kappa 38% en el estudio de Aguilar⁽²⁶⁾. En nuestro estudio también es el más predominante con 42%.

El MM de cadenas ligeras reportadas por Dancuart⁽²⁵⁾ fue de 17,9%, en el de la clínica mayo de 20%⁽²⁸⁾. En nuestro estudio se tuvo un valor cercano (16,7%).

El MM no secretor fue reportado en el 3% en el estudio de la clínica Mayo.⁽²⁸⁾ En nuestra serie es 4,9%, estando dentro de lo reportado en la literatura mundial (<5%).

El tratamiento utilizado en el estudio de Carrasco, (realizado de 1994 a 1999), fue melfalán prednisona en el 59,6%, seguido de quimioterapia combinada (se desconoce el esquema) en el 22,3%. En el estudio realizado por Aguilar de 1975 a 1985 el tratamiento más utilizado fue un esquema que incluía melfalán con 46,3%. En nuestro estudio se encontró que el más frecuente fue VAD con el 62,7%, seguido de Ciclofosfamida Prednisona con 28,4%, esto se explica porque en los años en que se desarrolló el estudio de Aguilar aún no se utilizaba VAD como tratamiento estándar y en el tiempo de nuestro estudio ya lo era, hay que mencionar que el 9,3%⁽⁶⁾ de casos correspondió a VAD en infusión EV corta. Los criterios para inicio de tratamiento se basaron en su totalidad en la sintomatología por Mieloma Múltiple, principalmente dolor óseo, seguido de anemia.

El número de cursos utilizados para VAD predominantemente fue 6 (46,3%), seguido por 4 a 5 cursos en el 29,7%, sólo el 26,3% recibió 2 o 3 cursos, vemos que casi el 50% recibió el número óptimo de cursos⁽⁶⁾ y el 76% un número aceptable (≥ 4).

La tasa de respuesta con los tratamientos de primera línea más utilizados en los estudios peruanos no puede ser comparada con nuestro estudio por haber usado diferentes esquemas, sin embargo, se tiene el reporte del estudio de VAD en 1995⁽¹⁵⁾ que reportó tasa de respuesta global del 84% con 27% de respuesta

Gráfico N° 5

Curvas estimadas de la sobrevida global según $\beta 2\text{mg}$. La sobrevida global estimada a los 5 años en pacientes con $\beta 2\text{mg}$ menor de 3,5 (n=29), entre 3,5 y 5,5 (n=10) y mayor de 5,5 (n=22) fue de 50,6%, 35,6% y 16,5% respectivamente. La mediana de sobrevida global en pacientes con $\beta 2\text{mg}$ menor de 3,5; entre 3,5 y 5, y en mayor de 5,5 fue de 61, 49 y 21 meses, respectivamente.

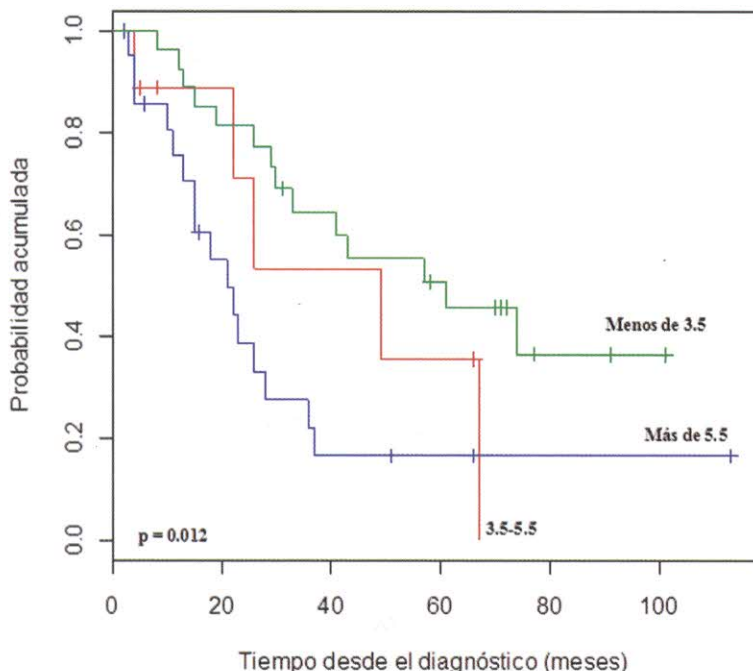
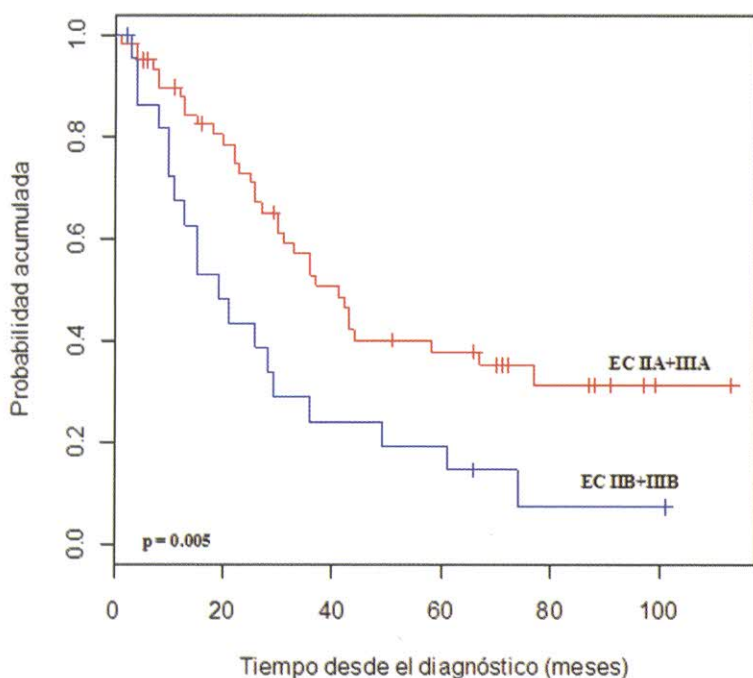


Gráfico N° 6

Curvas estimadas de la sobrevida global según deterioro renal. La sobrevida global estimada a los 5 años en pacientes con EC IIA + IIIA (n=70) y EC IIB + EC IIIB (n=24) fue de 37,8% y 19,3%, respectivamente. La mediana de sobrevida global en pacientes sin deterioro renal fue de 41 meses y de 19 meses en lo que no lo tenían.



completa y 57% respuesta parcial. En 1999 se reportó el esquema de VAD en infusión endovenosa (EV) rápida mostrando tasa de respuesta global de 67%, con sólo 5% de respuesta completa y 62% de respuesta parcial (17). En nuestro estudio encontramos respuesta completa con VAD en el 20,3% y respuesta parcial en el 25%, con tasa de respuesta global de 45,3%, la cual está por debajo de lo reportado en los anteriores estudios, pero con respuesta completa cercana al estudio de 1995, cabe señalar que por ser un estudio retrospectivo se tiene limitaciones en valorar la respuesta, como nos damos cuenta al tener el 15,6% de respuesta no evaluable.

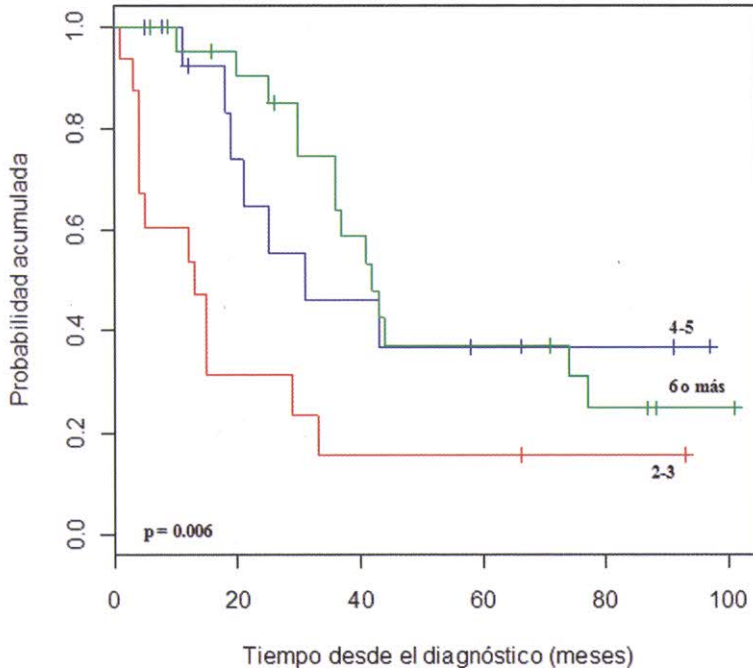
No tenemos datos reportados sobre la sobrevida libre de progresión (SLP) en los estudios peruanos, en el chileno ni en el de la clínica Mayo. En nuestro estudio se encontró una SLP de 12 meses, con 11,5% de sobrevida a los 5 años, el cual puede ser comparado con los 13 meses de SLP logrado por el esquema Melfalan prednisona en el estudio de Palumbo.⁽³⁰⁾ Se observó que tener $\beta 2\text{mg}$ de 3,5 a 5 y mayor de 5,5 daba una menor SLP con una mediana de 8 meses, lo cual nos refuerza la idea de que la $\beta 2\text{mg}$ es un factor pronóstico para sobrevida. Se observó una menor SLP en los pacientes con deterioro renal, manifestando la clara diferencia en sobrevidas considerando sólo este parámetro.

La mediana de sobrevida global (SG) en el estudio de Aguilar⁽²⁶⁾ fue de 20.5 meses, en el estudio de Carrasco fue de 23,09 meses y sobrevida a los 5 años < 20%.⁽²⁷⁾ En el estudio de la clínica Mayo fue de 33 meses y en el estudio chileno también fue de 33 meses, con una sobrevida a 5 años de 23%. En nuestro estudio la mediana de sobrevida fue 33 meses, muy por encima de los datos de los estudios peruanos y con valor similar a los estudios americano y chileno, pero superior en la sobrevida global a 5 años con el 31,5%. Consideramos que este aumento de la SG se pueda deber al uso de VAD, cabe mencionar que el 31%⁽³²⁾ de pacientes recibieron segunda línea de tratamiento, lo cual sin duda influye en la mediana de sobrevida.

Al igual que para la SLP la $\beta 2\text{mg}$ mayor de 3,5 y el deterioro renal mostraron menor SG, con medianas de

Gráfico N° 7

Curvas estimadas de la sobrevida global según cursos con tratamiento VAD. La sobrevida global estimada a los 5 años en pacientes con 2 a 3 (n=18), 4 a 5 (n=19) y 6 o más cursos (n=27) cursos de tratamiento VAD fue de 15,7 %, 36,9% y 37,3%, respectivamente. La mediana de sobrevida global en pacientes con 2 a 3, 4 a 5 y 6 a más cursos fue de 13, 31 y 42 meses, respectivamente.



21 y 19 meses respectivamente, además se agregaron otras 2 variables como tener 61-100% de células plasmáticas y haber recibido sólo 2 o 3 cursos de VAD con medianas de SG de 26 y 13 meses respectivamente, estas mismas variables demostraron tener significancia estadística con la sobrevida global en el estudio Chileno⁽²⁹⁾, sin embargo en dicho trabajo no figura la mediana de sobrevida para cada una de estas variables, lo cual hubiera sido importante conocerlo para poder hacer comparaciones.

Cuando se hace el análisis tomando en cuenta los pacientes con intención de tratar para VAD, vemos que disminuye la sobrevida global, de 36 a 30 meses, que era lo esperado, desconocemos las causas por la que los 20 pacientes no hayan continuado el tratamiento de VAD. Hasta el momento no hay estudios realizados en pacientes con MM que incluyan este tipo de análisis, el cual es realizado sobre todo en estudios prospectivos.

Se llega a la conclusión que el MM afecta predominantemente a hombres. El tratamiento más utilizado fue

VAD, con respuesta global de 45,3%. La SLP fue 12 meses. Se observó menor SLP con las variables β 2mg y deterioro renal. La SG fue 33 meses. Se observó menor SG con las variables β 2mg, porcentaje de células plasmáticas, deterioro renal y número de cursos de VAD. Se necesita estudios prospectivos para tener datos más precisos sobre tasa de respuesta y sobrevida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Hematol.* 2003; 121:749-757.
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86:57-65.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1860-73.

4. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:212-236.
5. Cáceres E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Centro de Investigación en Cáncer Maes Heller. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Dic. 2004. Vol III.
6. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med.* 1990; 150:1693-1695.
7. Alexanian R, Dimópoulos M. The treatment of Multiple Myeloma. *New England J Med* 1994; 330 (7):484-9.
8. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009; 113: 5412-5417.
9. Steven H, Campo E, Harris L, et al. "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) 4th Edition, Lyon. 2008; 200-202.
10. Korde N, Kristinsson SY, Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood.* 2011; 117(21):5573-5581.
11. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012; 1145-1183.
12. Osgood EE. The survival time of patients with plasmacytic myeloma. *Cancer Chemotherapy Reports,* 1960. 9:1-10.
13. Woodruff R. Treatment of multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.* 1981. 8, 225-270.
14. Anderson H, Scarffe JH, Lambert M, et al. VAD chemotherapy - toxicity

- and efficacy in patients with multiple myeloma and other malignancies. *Haematol Oncol.* 1987; 5, 213-222.
15. Anderson H, Scarffe JH, Ranson M, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *British Journal of Cancer* (135) 1995; 71,326-330.
 16. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, Vol80, No 4 (August 15). 1992; 887-890.
 17. Segeren C, Sonneveld P, Van De Holt B, et al. Vincristine, doxorubicin and dexamethasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *British Journal of Haematology.* 1999; 105, 127-130.
 18. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1):16-19.
 19. García-Sanz R, González-Porrás JR, Hernández JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2004 Apr; 18(4):856-863.
 20. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al: Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2005; 106:4050-4053.
 21. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer.* 2006 Feb 15; 106(4):848-58.
 22. Facon T, Mary JY, Hulin C, 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 randomised trial. *Lancet.* 2007; 370: 1209-1218.
 23. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008, 359:906-917.
 24. Rajkumar SV, Greipp P R, Jacobus S, 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.
 25. Dancuart CF. Mieloma Múltiple, Estudios Clínicos de 115 casos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tesis de bachiller en medicina. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1975. 95pp.
 26. Aguilar A. Mieloma Múltiple: Utilidad de las variables pronósticas y estadiaje clínico en un estudio retrospectivo de 110 casos. INEN 1975-1985. Tesis de especialista en Medicina General y Oncológica. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1993. 45pp.
 27. Carrasco AA. Factores clínicos y laboratoriales que determinan el grado de respuesta y sobrevida total a la quimioterapia oral vs combinada en pacientes con mieloma múltiple. Experiencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante 1994-1999. Tesis para optar el título de especialista de Hematología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 2002. [en línea]; http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2002/carrasco_ya/html/index-frames.html.
 28. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al: Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc.* 2003; 78:21-33.
 29. Conte G, Figueroa G, Lois V. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevida. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1111-1117.
 30. Palumbo A, Hajek R, Delforge M. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366:1759-69.
 31. Steven H, Campo E, Harris L, et al. "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC) 4th Edition, Lyon. 2008; 200-202.
 32. Durie BG, 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.
 33. Durie B, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20:1467-1473

CORRESPONDENCIA:
Jule Franve Vásquez Chávez
jufravas1ro@hotmail.com
jule.vasquez.c@upch.pe