

REEVALUACION DE LA INMUNOLOGIA TUMORAL

Simposio Internacional
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56 (Supl I): 92-94

DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON INTERFERON

SALVADOR BRUNO

Departamento de Oncohematología, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

El Mieloma Múltiple (MM) es el prototipo de una enfermedad de proliferación clonal de células B con producción de proteína monoclonal en más del 90% de los pacientes. La frecuencia del MM es baja, estimándose su incidencia en unos 13.000 casos por año en EE.UU. lo que representa aproximadamente el 1% del total de ocurrencia de cánceres por año según datos de la División de Prevención y Control del Cáncer del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (Tabla 1).

El tratamiento del MM ha evolucionado lentamente en las últimas décadas considerándose la combinación de drogas Alkerana (mostaza de fenil alanina) Prednisona como el tratamiento *standard* de la enfermedad con cifras de sobrevida equivalente a otras combinaciones más complejas de cuatro o cinco drogas en estudios comparativos. La sobrevida media de la enfermedad ha permanecido casi invariable en los últimos 20 años y es de aproximadamente 30 meses¹.

El Interferón (IFN) comenzó a utilizarse en el tratamiento del MM hace 15-18 años, inicialmente como IFN humano purificado, luego como recombinante, con respuesta antitumoral objetiva en 10-30% de pacientes con tratamiento previo y algunas respuestas en pacientes con enfermedad resistente y/o refractaria a los agentes quimioterápicos.

La base racional para su utilización en el tratamiento del MM fue la demostración que el IFN

TABLA 1.— Incidencia del cancer (USA: NCI 1994)

Nuevos casos de cáncer	1,2 millones
Tumores hematopoiéticos	95.000 (13%)
Linfomas	53.000
Mielomas	13.000
Leucemias	29.000

suprimía las células progenitoras de mieloma *in vitro* y además, actuaba sinérgicamente con agentes alquilantes como la Alkerana (Tabla 2).

El Departamento de Oncohematología del Instituto de Investigaciones Hematológicas (IIHEMA) de la Academia Nacional de Medicina en conjunto con el GATLA (Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda) comenzó, en 1985, un estudio utilizando IFN α 2 recombinante con el protocolo designado GATLA-3-M-85. El mismo com-

TABLA 2.— Mieloma multiple

Terapia *standard*:

L-PAM-PREDNISONA

con sobrevida media de 20-30 meses

INTERFERON:

10-30% de respuestas objetivas en pacientes no tratados previamente y algunas respuestas en pacientes resistentes.

- *In vitro* suprime directamente la proliferación de células «stem» de mieloma

- Sinergia con drogas alquilantes

Dirección postal: Dr. Salvador Bruno, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires, Argentina

para el tratamiento *standard* (L-PAM o Alkerana y Prednisona) con la misma combinación más el agregado de IFN α 2 recombinante (Tabla 3). Las dos ramas estaban balanceadas en cuanto a variables pronósticas y características de los pacientes. El porcentaje de remisiones objetivas para las ramas con y sin IFN fueron equivalentes (33% comparado con 29%, respectivamente) sin diferencia estadística de significación.²

Ludwig y col³ recientemente revisaron los estudios randomizados publicados hasta mayo '95 utilizando IFN ya sea como terapéutica de inducción, o de mantenimiento, en la llamada fase de *plateau* del MM.

Los resultados del uso de IFN en la inducción continúan siendo controvertidos y divergentes. De los 12 estudios controlados publicados, sólo 3 demostraron superioridad en la obtención de remisiones. Los otros 9 estudios no demostraron diferencias estadísticas significativas, incluyendo nuestra experiencia². (Tabla 4).

Sin embargo, el IFN en la fase de mantenimiento demostró ser de beneficio en la prolongación del intervalo libre de progresión en 4 de 8 series publicadas.^{3,4} Los estadios I y II de la enfermedad fueron los más beneficiados comparados con los estadios III con mayor masa tumoral. (Tabla 5).

TABLA 3.— *Terapia de inducción con interferon*

GATLA 3 -M-85			
R	Tx	BRAZO A	L-PAM PREDNISONA
		BRAZO B	IFN α 2 L-PAM PREDNISONA
	IFN α 2	DOSIS	5 X 10 ⁶ IU/m ² /3 X sem
	L-PAM		6 mg/m ² PO X 4 DIAS
	PREDNISONA		100 mg PO X 4 DIAS
CERRADO 1991			

Asimismo, Ludwig y col³ evaluaron el tiempo libre de progresión y la sobrevida, por meta análisis en 1518 pacientes correspondientes a varios estudios controlados. Aunque el IFN pareciera ser superior en la fase de inducción, el beneficio mayor de su utilización se observó en la fase de mantenimiento prolongado, en forma significativa tanto en el tiempo libre de progresión como en la sobrevida (Tabla 4, 5).

Los resultados anteriormente expuestos han utilizado combinaciones de quimioterapia conven-

TABLA 4.— *Característica y meta análisis de ensayos combinando interferon en la inducción*

Primer autor	N° de pacientes		Quimioterapia	% respuesta	
	IFN	Controles		IFN	Controles
Osterborg*	164	171	MP	68	42
Cooper	138	134	MP	38	44
Ludwig**	125	131	VMCP	67	60
Casassus	102	131	VMCP/VBAP	54	39
Josua	59	54	PCAB	41	48
Montuoro*	51	44	MP	86	68
Corrado (GATLA)	33	29	MP	45	48
García-Larana	26	28	MP	62	54
Vela-Ojeda	18	18	VMCP	94	78
Vela Ojeda	20	17	MP	58	64
Total	765	753		58,8	49,3

(Modificado de Ref. 3).

* Respuestas significativamente superiores

** Sobrevida libre de progresión significativamente superior con interferon pero no en la sobrevida global

TABLA 5.— Características de ensayos terapéuticos de mantenimiento con interferón

Primer autor	N° de pacientes		Regimen de inducción
	IFN	Controles	
Salmon	97	96	VMCP/VBAP O VAD O VMCP/ VBAPP
Browman	85	92	MP
Westin*	59	61	MP
Prest	52	64	MP o VMCO/ VMCP
Cunningham	42	42	Altas dosis M y TAMO
Mc Sweeney*	15	18	DHBI
Total	446	478	

(Modificado de Ref. 3)

* Estudios demostrando ventaja en la sobrevida

cional con resultados globales pobres sin la posibilidad de curación de los pacientes así manejados.

En los últimos años, con el advenimiento de técnicas de autotrasplante de médula ósea y de células progenitoras periféricas más el agregado de factores estimulantes de colonias de granulocitos y/o granulocitos macrófagos (G-CSF y GM-CSF) se han podido desarrollar nuevos esquemas terapéuticos más agresivos con toxicidad manejable en pacientes con MM de hasta 70 años de edad⁵.

El alotrasplante también es un método terapéutico probado pero la mortalidad relacionada al procedimiento en una enfermedad predominantemente del adulto de edad avanzada es muy alta (alrededor del 40%).

El IHEMA ha comenzado recientemente un estudio piloto consistente en 4 ciclos de VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona) como inducción seguida de altas dosis de Ciclofosfamida y Factor estimulante de colonia para movilizar células progenitoras periféricas y finalmente tratar al paciente con altas dosis de Alkerana con rescate medular con las mismas células proge-

nitoras del paciente (autólogas). Como mantenimiento, se utiliza IFN en el momento en que la enfermedad presenta su mínimo volumen tumoral. Los resultados de los 24 pacientes tratados son aun preliminares para una conclusión verdadera pero el número de remisiones objetivas es muy elevado comparado con los tratamientos tradicionales.

Como conclusiones generales de la utilización del IFN en el tratamiento del MM se puede establecer que:

1) el uso de IFN en la inducción es controvertido y los resultados controlados son poco consistentes en demostrar superioridad con el agregado de la droga.

2) El IFN pareciera ser de mayor utilidad en los pacientes con menor carga tumoral (estadios I y II) cuando se utiliza un esquema convencional de tratamiento.

3) el IFN pareciera de mayor utilidad durante su aplicación en la fase de mantenimiento para prolongar la misma y eventualmente la sobrevida del paciente,

4) La utilización del IFN como mantenimiento luego del trasplante de médula ósea por células periféricas progenitoras parecería tener bases racionales sólidas pero no existen datos suficientes como para su recomendación.

Bibliografía

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-8.
- Corrado C, Pavlovsky S, Saslasky J, et al. Randomized trial comparing Melphalan-Prednisone with or without recombinant alpha-2 interferon in multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 258.
- Ludwig H, Cohen AM, Polliack A, et al. Interferon-alpha for induction and maintenance in Multiple Myeloma: Results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. *Ann Oncology* 1995; 6: 467-76.
- Mandelli E, Avisati G, Amador S, et al. Maintenance treatment with recombinant interferon alpha-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1430-4.
- Vesole DH, Jagannath S, Glen L, Barlogic B. Autotransplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NA* 1993; 7: 613-80.