



11218

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**"ACIDO ALL-TRANS-RETINOICO ,DEXAMETASONA E
INTERFERON ALFA VS MELFALAN, PREDNISONA EN EL
TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISION EN
PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NOVO"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A

DR. JUAN CARLOS SOLIS POBLANO

ASESOR

MC. DR. JORGE VELA OJEDA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2005.

m341457



Universidad Nacional
Autónoma de México



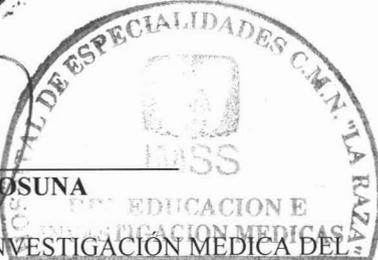
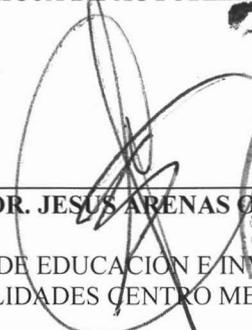
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN



DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



M.C. DR. JORGE VELA OJEDA

TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA Y JEFE DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL " LA RAZA "



DR. JUAN CARLOS SOLIS POBLANO

ALUMNO

Protocolo de investigación No 2000-690-0060

RESUMEN:

ENSAYO CLINICO FASE III: ACIDO ALL-TRANS-RETINOICO/ DEXAMETASONA/INTERFERON- α VS MELFALAN/PREDNISONA EL TRATAMIENTO DE INDUCCION A REMISION EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DE NOVO

Objetivos: Comparar eficacia, toxicidad, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con DEXAMETASONA/ATRA/IFN α contra Melfalán/Prednisona en pacientes con Mieloma Múltiple

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con MM de novo, Zubrod ≤ 2 ; sin tratamiento previo se aleatorizaron dos grupos: 1)DEXAMETASONA/ATRA/IFN α y 2)MELFALAN/PREDNISONA, cada 21-28 días, por 4-8 ciclos. Análisis estadístico con ji cuadrada para variables cualitativas, prueba T de student para variables cuantitativas; sobrevida libre de evento y sobrevida global con curvas de Kaplan-Meier; comparación entre grupos con prueba de log-rank.

Resultados: se incluyeron 70 pacientes, 36 pacientes en grupo 1 y 34 pacientes en grupo 2, mediana de edad 58.5 años en grupo 1 y de 59.5 en grupo 2; toxicidad hematológica fue 7% en ambos y no hematológica de 6% en grupo 1 y 0% en grupo 2; no hubo diferencias en respuesta al tratamiento en 38 pacientes evaluados; 4 pacientes alcanzaron RC y 8 RP en el grupo 1; en el grupo 2, 3 pacientes alcanzaron RC y 7 RP; falla a tratamiento en 4 pacientes en ambos grupos; 4 pacientes murieron en inducción y 1 abandono tratamiento; no hubo diferencias en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Conclusiones: La combinación de Atra/Dexa/IFN α no mejora la tasa de respuesta ni la sobrevida global en comparación con el esquema Melfalán/Prednisona

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, Atra, Dexametasona, Interferón, Melfalan, Prednisona

SUMMARY:

PHASE III CLINICAL TRIAL COMPARING ALL-TRANS-RETINOIC ACID/DEXAMETHASONE/ α -INTERFERON VS MELPHALAN/PREDNISONE IN THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA.

Objectives: Compare the efficacy, toxicity and analyze the overall survival and disease free survival of all-trans-retinoic acid/dexamethasone/ α -interferon vs melphalan/prednisone in patients with Multiple Myeloma (MM)

Patients and methods: Included patients with MM . They were randomized in group 1 dexamethasone/ATRA/ α -interferon group 2 Melphalan/Prednisone 60 mg/m² . Each treatment was given every 21-28 days, for 4 to 8 cycles. Statistical analysis with χ^2 for qualitative variables, test of student T for quantitative variables. The overall survival and disease-free survival were analyzed using the Kaplan-Meier curves and the comparison between groups were analyzed by the log rank test.

Results: 70 patients were included , 36 patients in group 1 and 34 patients in group 2. The median age was 58.5 years for group 1 and 59.5 for group 2 .The hematological toxicity was the same (7%) for both groups. The non-hematological toxicity was 6% for group 1 and 0% for group 2 .Disease remission was valuable in only 38 patients. CR was achieved in 4 and 3 patients of each group respectively, partial remission in 8 and 7 , treatment failure in 4 and 4, death during induction in 2 and 2, lost to follow-up in one patient of group 2, and not valuable patients in 1 and 2 patients respectively. There were no significant differences in the proportion of the overall survival and disease free survival in both groups.

Conclusions: The combination of Atra-dexa-interferon did not improve the response rate, overall survival neither disease-free survival in comparison with Melfalán-Prednisone.

Word Key: Multiple Myeloma, Atra, Dexametasona, Interferón, Melfalan, Prednisone

DEDICATORIA

A MI ESPOSA

Por su cariño y apoyo incondicional en mi superación

A MI HIJA

Fuente de inspiración para ser mejor día con día

A MIS PADRES

Por la mejor herencia que me pudieron dar: la educación

A MIS HERMANOS

Por su lealtad y apoyo

A MIS MAESTROS

Por su dedicación en mi formación

A MIS PACIENTES Y AMIGOS

Por sus enseñanzas tanto en el aspecto médico como en cuestiones de la vida

**A TODAS LAS PERSONAS QUE DE ALGUNA MANERA HICIERON POSIBLE ESTE
SUEÑO HECHO REALIDAD**

I.- ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad considerada por algunos, todavía incurable. El tratamiento con melfalán iniciado hace más de 25 años, mejoró el pronóstico de los enfermos, lográndose respuestas objetivas de la enfermedad en 40-50% de los casos y una supervivencia media de 3 años ¹. El uso de poliquimioterapia o quimioterapia en infusión, no aumenta la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global ^{2,3}. Los mejores resultados se han obtenido utilizando trasplante alogénico o autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ^{4,5}, sin embargo a los pacientes que no son candidatos a trasplante, se les deben ofrecer nuevas opciones terapéuticas.

La interleucina 6 (IL-6) es el factor de crecimiento más importante de las células del MM ⁶. Se produce tanto de manera autócrina como parácrina, esta última, es la forma de producción más importante en los modelos in vivo ⁷. La producción de la mayor cantidad de IL-6 in vivo, se lleva a cabo en el estroma de la médula ósea, en donde los osteoclastos juegan un papel preponderante. Las células de MM responden a un estímulo mediado por el receptor de IL-6 (IL-6r), la señal es transmitida a través de la vía de la IL-6: el IL-6r soluble activa a la gp130 (sub-unidad que puede ser estimulada por otras interleucinas) la cual produce homodimerización y fosforilación de tirosinas ^{8,9}.

El ácido all-trans-retinoico (ATRA) produce inhibición de la proliferación de las células de MM, que es dependiente de tiempo y de dosis, mediante una baja modulación en la expresión en la membrana celular de la cadena de unión a la IL-6 (gp80) y de la cadena de transducción (gp130) del IL-6r, todo ello asociado a disminución en la expresión de la onco-proteína bcl-2, aumentando con ello la apoptosis ¹⁰. Se sabe que la inhibición del IL-6r producido por ATRA, ocurre a concentraciones de 10^{11} a 10^5 M y el efecto es más

intenso a las 48 h ¹¹. ATRA también es un potente inductor de transglutaminasa tisular, enzima involucrada en apoptosis de células de MM a través de dos receptores: RAR y RXR ¹².

La dexametasona (DEXA), es uno de los agentes más importantes en el tratamiento del MM. Su mecanismo principal de acción, es inhibir directamente a la IL-6 , pero también es un potente inductor de apoptosis ¹³.

Los estudios clínicos de ATRA en MM refractario, como droga única, no han mostrado eficacia ^{14,15} , sin embargo la combinación de DEXA + ATRA ha producido disminución en la secreción de IL-6 y de los niveles de ARN de IL-6 mediante un efecto sinérgico ¹⁶. La combinación de DEXA, ATRA e interferón alfa (IFN) también ha producido efecto sinérgico en pacientes con MM en fase avanzada (2 respuestas parciales de larga duración, 3 pacientes estables y 3 fallas al tratamiento) ¹⁷. En MM existen solo dos estudios en los que se han utilizado retinoides en inducción a la remisión: el estudio de Smith y cols ¹⁸ en el que se usa DEXA+ ácido 13-cis-retinoico, mostró en 13 pacientes: 3 remisiones completas, 6 parciales y 4 pacientes estables (respuesta objetiva 69%), así mismo, el trabajo de Koskela y cols demuestra que ATRA administrado como droga única no tiene efecto antitumoral en MM, sin embargo, cuando se aplica junto con quimioterapia se obtiene una acción antitumoral sinérgica¹⁹.

En algunos estudios se ha observado hipercalcemia posterior al uso de ATRA en MM ²⁰, por lo que el uso concomitante de DEXA está justificado.

En el presente estudio, se planea comparar la eficacia de la triple combinación sinérgica: DEXA, ATRA e IFN alfa contra MELFALAN-PREDNISONA. Este último esquema, ya se ha analizado en pacientes de reciente diagnóstico. Dimopoulos ²¹ en 51 pacientes obtuvo un

57% de respuestas objetivas (completas + parciales) y San Miguel ²², estudió 32 pacientes con MM en recaída, de los cuales 10 (32%) tuvieron respuesta objetiva.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El MM es una enfermedad hasta ahora incurable. Los mejores resultados se obtienen mediante trasplante alogénico o autólogo de células hematopoyéticas, sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a trasplante, el promedio de edad de estos pacientes en México es de 60 años y en muchas ocasiones son portadores de enfermedades concomitantes, todo lo cual les impide un trasplante.

Con los conocimientos cada vez mayores en la biología de esta enfermedad, los pacientes que no son candidatos a trasplante, deben ser manejados con tratamientos nuevos, que les permitan aumentar su expectativa de vida.

La DEXA es uno de los mejores medicamentos para tratar a pacientes con MM, tanto en fase de inducción, en mantenimiento, así como en etapas tardías de la enfermedad. El IFN alfa, ha demostrado prolongar la supervivencia libre de enfermedad, sobre todo en pacientes con baja carga tumoral, además de sus efectos aditivos cuando se usa en conjunto con ATRA. ATRA tiene efectos de sinergia tanto con DEXA como con IFN.

En México, la mayoría de los Servicios de Hematología, están saturados en sus áreas de hospitalización, por lo que se requiere de esquemas de quimioterapia que puedan ser administrados en forma ambulatoria. DEXA, ATRA e IFN alfa, pueden ser aplicados en forma ambulatoria. No existen hasta la fecha estudios que combinen los tres medicamentos en fases tempranas de la enfermedad.

III. OBJETIVOS

- 3.1 Comparar la eficacia (tasa de respuesta) del esquema DEXA, ATRA e IFN alfa contra Melfalán-Prednisona en pacientes con MM de reciente diagnóstico.
- 3.2 Evaluar la toxicidad hematológica y no hematológica de ambos regímenes en pacientes con MM de reciente diagnóstico.
- 3.3 Analizar la supervivencia libre de evento y la supervivencia global de los pacientes con MM de recién diagnóstico, tratados con los mismos esquemas.

IV. HIPÓTESIS

4.1 La tasa de respuestas objetivas en pacientes con MM de reciente diagnóstico tratados con DEXA, ATRA e IFN alfa, es 15% superior a la obtenida con Melfalán-Prednisona.

4.2 La combinación de DEXA, ATRA e IFN alfa produce toxicidad hematológica y no hematológica similar al esquema Melfalán-Prednisona.

4.3 La supervivencia libre de evento en pacientes con MM de reciente diagnóstico tratados con DEXA, ATRA e IFN alfa, es superior la obtenida con Melfalán-Prednisona.

4.4 La supervivencia global en pacientes con MM de reciente diagnóstico, tratados con DEXA, ATRA e IFN alfa, es superior a la observada con el régimen Melfalán-Prednisona

V. VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA MEDICION	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Cuantitativa, continua, independiente	Años	X, d.e., min, max
Sexo	Cualitativa, nominal, independiente	M/F	%
Hb	Cualitativa, ordinal, independiente	Grado 0, 1, 2, 3, 4	X ² , exacta Fisher
Leucocitos	“	“	“
Plaquetas	“	“	“
Albúmina	Cualitativa nominal, independiente	< 2.5g ó > 2.5g	Regresión logística
Creatinina sérica	“	< 2 mg ó > 2 mg	“
DHL	“	< 170 UI, ó > 170 UI	“
Ca sérico	“	< 10.6 mg% ó > 10.6 mg%	“
Respuesta	Cualitativa, ordinal, dependiente	Completa, parcial, falla	X ² , exacta Fisher
Toxicidad	“	0, 1, 2, 3, 4 (NCI).	“
Supervivencias	Cuantitativa continúa, dependiente	Meses	Kaplan y Meier

VI. ENFERMOS Y METODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO. Se realizará un ensayo clínico fase III, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, comparativo, previa aprobación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

6.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.

6.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

A.- Pacientes con diagnóstico de MM.

B.- Cualquier edad y sexo.

C.- Estado físico general (escala de Zubrod, ver anexo 2) de 2 o menor.

D.- Pruebas de funcionamiento hepático (TGO, TGP, bilirrubinas totales) no mayor de 3 veces por arriba de los límites normales.

E.- Depuración de creatinina por arriba de 30 ml/min

F.- Hoja de consentimiento informado, firmada por paciente (anexo 1).

6.2.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

A.- Diabetes mellitus descontrolada.

B.- Insuficiencia renal que amerite diálisis peritoneal o hemodiálisis.

C.- Pacientes tratados en el último mes a base de DEXA, ATRA, IFN o cualquier otra droga en investigación.

D.- Pacientes VIH positivos.

E.- Infección que comprometa la vida del enfermo.

F.- Expectativa de vida no mayor a 4 meses.

G.- Historia de hipersensibilidad a cualquiera de las drogas a usar.

6.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

A.- Deseo del paciente de salir del protocolo.

B.- Reacciones adversas al tratamiento que comprometan la vida del paciente.

6.2.4. PROGRAMA DE TRABAJO PREVIO AL TRATAMIENTO.

Una vez diagnosticado el enfermo con MM, se revisarán los criterios de inclusión y no inclusión. En caso de ser un paciente elegible para el estudio, se aleatorizará a uno de los dos grupos de tratamiento. El paciente deberá contar con una historia clínica y los siguientes estudios de laboratorio y gabinete basales: Biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina sérica, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, globulinas, DHL, calcio, fósforo, sodio, potasio, examen general de orina, proteína C reactiva CUANTITATIVA, beta 2 microglobulina, aspirado de médula ósea, IgG, IgA, IgM, electroforesis de proteínas séricas, cadenas ligeras en orina de 24 h, serie ósea metastásica, estudio citogenético y estudio de PCR de bcl-2.(determinación sérica de IL-6 y receptor soluble IL-6r).

6.2.5. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

Grupo 1: DEXA, ATRA, IFN alfa:

DEXA 40 mg/m²/día IV 1-4.

ATRA 45 mg/m²/día vía oral los días 5-14.

IFN alfa 5 000 000 UI/día vía subcutánea 5-14.

Los ciclos de tratamiento se administrarán cada 21-28 días, por un mínimo de 4 y un máximo de 8.

Grupo 2: MFL-PDN.

Melfalan 9 mg/m² s.c./día por 4 días

Prednisona 60 mg/m² s.c./día por 4 días

Todos los pacientes recibirán durante el estudio el siguiente tratamiento profiláctico:

Fluconazol 100 mg/día vía oral, 3 veces por semana.

Trimetoprim+sulfametoxazol tab. 80/400 mg 2 tab. cada 12 h 5-14.

Acetaminofén 500 mg vía oral previo a IFN alfa y cada 8 h PRN, 5-14.

Ranitidina 150 mg vía oral cada 12 h.

6.2.6. PROGRAMA DE TRABAJO DURANTE LOS TRATAMIENTOS.

El paciente deberá ser manejado en forma ambulatoria, de ser posible durante todos los tratamientos, ingresándose al Hospital solo por indicación médica. Acudirá a consulta previo al inicio de cada tratamiento con los siguientes estudios: biometría hemática completa, glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, globulinas, DHL, TGO, TGP, bilirrubinas, calcio sérico, fósforo, sodio, potasio, proteína C reactiva cuantitativa. Posterior al 4°. Y 8°. Tratamientos se deberá solicitar: IgG, IgA, IgM, electroforesis de proteínas séricas, cadenas ligeras en orina de 24 h, aspirado de médula ósea, beta 2 microglobulina, estudio citogenético, PCR de bcl-2 (IL-6 e IL-6r en suero).

Se realizará serie ósea metastásica al finalizar los tratamientos.

En cada visita médica, se captará el estado clínico del paciente, los efectos adversos y estudios de laboratorio.

6.2.7. CRITERIOS DE RESPUESTA.

REMISION COMPLETA. > 75% de reducción de la proteína M en suero o > 90% en orina, < 5% de células plasmáticas en médula ósea, no aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas.

REMISION PARCIAL. > 50% < 75% de reducción en la proteína M en suero o > 75% < 90% en orina, reducción en > 50% de plasmocitomas, no aparición de nuevas lesiones líticas.

FALLA. No reúne las dos anteriores.

7.2.8. TOXICIDAD.

Durante las visitas médicas y hasta finalizar el estudio, se evaluará en forma intencionada al paciente en busca de toxicidad por medicamentos, en cuyo caso, se registrará de acuerdo a los criterios del NCI (anexo3).

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

7.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se evaluarán 35 pacientes por cada grupo para evaluar un total de 70 pacientes.

7.2. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

7.2.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

A las variables cuantitativas que tengan una distribución normal (prueba de curtosis y distribución en curva de Gauss) se les calculará: número, media, desviación estándar, valores mínimo y máximo. A las variables que no cumplan con el requisito de normalidad, se les calculará: mediana, cuartiles 1º. Y 3º. distancia intercuartílica y valores mínimo y máximo.

Las variables cualitativas se describirán como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

7.2.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

A las variables de este estudio se les calculará el intervalo de confianza del 95% (error alfa de 5%, $p < 0.05$). Todas las pruebas estadísticas realizadas serán de dos colas.

La comparación entre los dos grupos de tratamiento en el caso de las variables cualitativas, se realizará con la prueba de ji cuadrada o exacta de Fisher, y cuando las variables sean cuantitativas, se utilizará la prueba T de student (normalidad) o la prueba de Mann-Whitney (no normalidad).

Se realizará análisis multivariado de la siguiente manera: cuando la variable sea de intervalo, se usará la regresión lineal múltiple, en variables dicotómicas, la regresión logística y en el caso de supervivencia, modelo de regresión de Cox.

La supervivencia libre de evento y la supervivencia global, serán analizadas por medio de las curvas de Kaplan y Meier y la comparación entre los grupos de tratamiento a base de prueba de logaritmo de rangos (log rank test).

7.2.3. ALEATORIZACION.

La aleatorización de cada paciente la realizará el investigador principal basándose en la hoja de aleatorización de pacientes (anexo 4).

VIII. ASPECTOS ETICOS.

En cada caso será indispensable el consentimiento del paciente y de un familiar, firmando en la hoja correspondiente (anexo 1) y previa explicación del protocolo y de los riesgos y beneficios del mismo.

El investigador cumplirá exactamente el protocolo de estudio, basándose en las normas de la declaración de Helsinki.

El investigador responsable y asociados, firmarán una copia del protocolo como prueba de su compromiso para llevarlo a cabo de la mejor forma posible.

IX. FINANCIAMIENTO.

Para realizar el estudio se utilizará la infraestructura del Servicio de Hematología, Laboratorio de Hematología Especial y Laboratorio Central del Hospital de especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.

Los medicamentos que se utilizarán en el presente protocolo se encuentran incluidos en el cuadro básico de medicamentos. DEXA e IFN alfa son utilizados en forma ordinaria.

ATRA se encuentra en cuadro básico con clave 5000.

X RESULTADOS

Ingresaron al estudio 70 pacientes , 36 para el grupo (1) Dexametasona-Atra -Interferón , 13 masculinos(36%) y 23 femeninos (64%),y 34 pacientes para el grupo (2) melfalan-prednisona (MP), 23 masculinos (68%) y 11 femeninos (32%) y la mediana de edad fue de 58.5 años (40-78) para el grupo de Dexametasona-ATRA-IFN y 59.5años (30-84)para el grupo de MP , no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos. Por lo que se refiere al sexo se encontró diferencia significativa ya que predominó el sexo masculino en el grupo de Melfalan-Prednisona (P = .01). Otra variable al diagnóstico con diferencia significativa fue leucocitos con una mediana de 5380 mm³ en el grupo 1 y de 4100 mm³ en el grupo 2 (P = .006). Así mismo, encontramos diferencias en la cifra de neutrófilos con una mediana de 2879 mm³ en el grupo 1 y 2200 mm³ en el grupo 2, (P = .020), linfocitos con una mediana de 1461 mm³ en el grupo 1 y 704 mm³ en el grupo 2 (P = .021), e IgA con una mediana de 800 mg/dl en el grupo1 y 335 mg/dl en el grupo 2 (P = .007). El resto de las variables al diagnóstico no mostraron diferencia significativa las cuales se muestran en las tablas 1, 2 y 3 .

Toxicidad hematológica. Se encontró neutropenia grado III en un paciente (7%) para cada grupo (P =.368), y trombocitopenia grado III, en un paciente en el grupo 1 (7%) y 0 en el grupo 2 (P =1.0) datos mostrados en la tabla 4 .

No hubo diferencias en los dos grupos para toxicidad no hematológica (6 a 7%). Dentro de las causas de infección se encontró que las infecciones de vías aéreas inferiores e infecciones de tubo digestivo fueron las mas comunes, pero sin diferencia significativa entre los dos grupos (P = .374) (Tabla 4).

Dentro de los eventos adversos mas comunes se presentaron nauseas, vómito y diarrea pero sin diferencia significativa entre los dos grupos (datos no mostrados).

De los 70 pacientes incluidos, solamente se obtuvo información referente a la respuesta de la enfermedad en 38 pacientes, de los cuales 4 lograron la remisión completa en el grupo 1 (10%) y 3 en el grupo 2 (8%), la remisión parcial 8 en el grupo 1(21%) y 7 en el grupo 2 (18%), falla a tratamiento se presento 4 (10%) en el grupo 1 y 4 (10%) en el grupo 2 , muerte en inducción 2 (5%)en el grupo 1 y 2 (5%)en el grupo 2, abandono de tratamiento 1 (3%)en el grupo 2 y no valorables 1 (3%) en el grupo 1 y 2 (5%) en el grupo 2 ,no se observo diferencia significativa entre los dos grupo ($P = .9$),datos mostrados en la tabla 5. Por lo que se refiere a las curvas de sobrevida, la sobrevida libre de enfermedad fue de 50% a seis meses (figura 1), la sobrevida global media no se ha alcanzado al cierre de este estudio (figura 2). La mediana de sobrevida global para ambos grupos fue similar (13 meses, figura 3), siendo para el grupo 1 de 77% y para el grupo 2 de 82% ($P = .7$).

Tabla 1

Variable al Dx.	Dexa-ATRA-IFN (mediana,min-max)	MP (mediana,min-max)	Valor de P
Edad	58.5 (40-78)	59.5 (30-84)	P = .864
Karnofsky	80% (50-100%)	75% (60-100%)	P = .860
CP en AMO	43.5% (8-90%)	50% (3-95%)	P = .965
Hb g/dl	9.1 (5.1-15.3)	10.8 (5.6-17)	P = .208
Leucos mm ³	5380 (2800-15100)	4100 (2600-7620)	P = .006
Neutrófilos mm ³	2879 (3100-8950)	2200 (1950-5110)	P = .020
Sexo (masc-fem)	13(36%) 23(64%)	23 (68%) 11 (32%)	P = .010

Tabla 2

Variable al dx.	Dexa-ATRA-IFN (mediana,min-max)	MP (mediana,min-max)	Valor de P
Linfocitos mm ³	1461 (430-5130)	704 (380-3250)	P = .021
Plaquetas k/μl	231 (188-489)	212 (201-362)	P = .065
Glucosa mg/dl	91 (24-814)	91 (26-181)	P = .373
Creatinina mg/dl	1.0 (0.1-5.9)	1.3 (0.6-14)	P = .234
Ac. Úrico mg/dl	6.4 (2.7-9.1)	6.5 (2.4-113)	P = .338

Tabla 3

Variable al dx.	Dexa-ATRA-IFN (mediana,min-max)	MP (mediana,min-max)	Valor de P
IgG mg/dl	743 (3230-11100)	3900 (452-9250)	P = .140
IgA mg/dl	800 (450-10400)	335 (66-9660)	P = .007
IgM mg/dl	26 (1.4-532)	19.5 (4.1-384)	P = .777
Beta 2µglob mg/dl	7.9 (1.0-36)	3.4 (1.0-21)	P = .622
Calcio mg/dl	9.8 (7-12)	9.4 (8.3-12.9)	P = .329
IL-6	1213 (10-2416)	1856.5 (438-3275)	P = .762
IL-6r	315 (315-315)	686.5 (538-835)	P = .386

Tabla 4

Evento	Dexa-Atra-IFN	MP	Valor de P
Tx 2 neutropenia III	1 (7%)	1 (7%)	P = .368
Tx2 Trombocitopenia III	1 (7%)	0	P = 1.0
Tx4 neutropenia II	0	1 (8%)	P = .481
Tx1 Infección IV	1 (6%)	0	P = .374
Tx2 Infección IV	0	1 (7%)	P = .567

Tabla 5

Tipo respuesta	Dexa-Atra-IFN	MP	P = .05
Remisión completa	4 (10%)	3 (8%)	NS
Remisión parcial	8 (21%)	7 (18%)	NS
Falla	4 (10%)	4 (10%)	NS
Muerte en Inducción	2 (5%)	2 (5%)	NS
Abandono	0	1 (3%)	NS
No valorable	1 (3%)	2 (5%)	NS

Figura 1

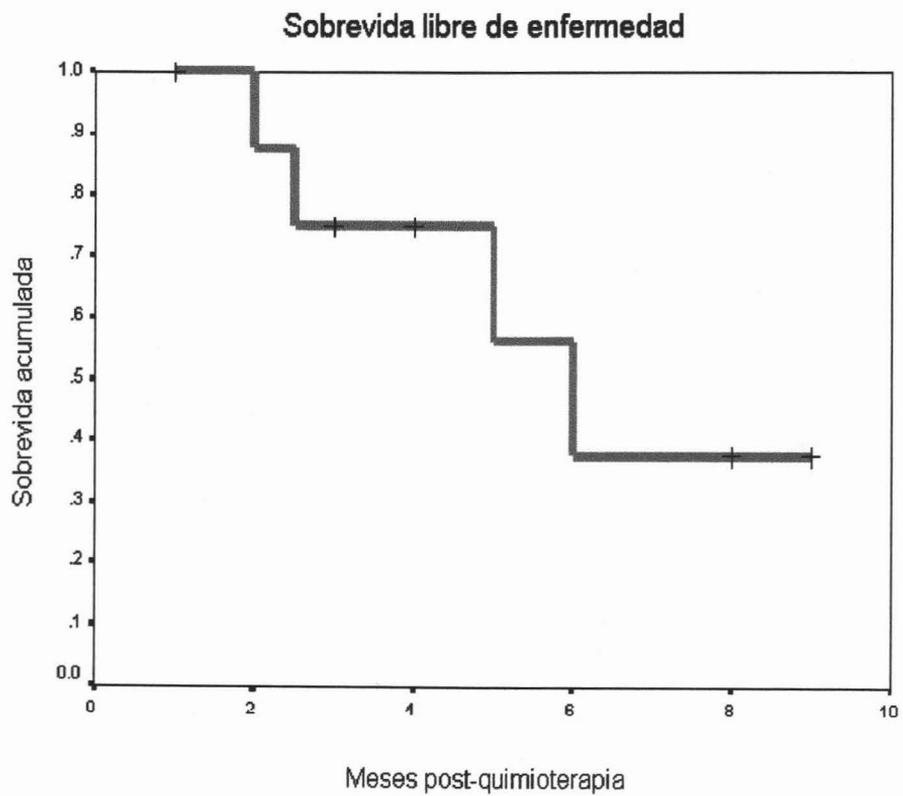


Figura 2

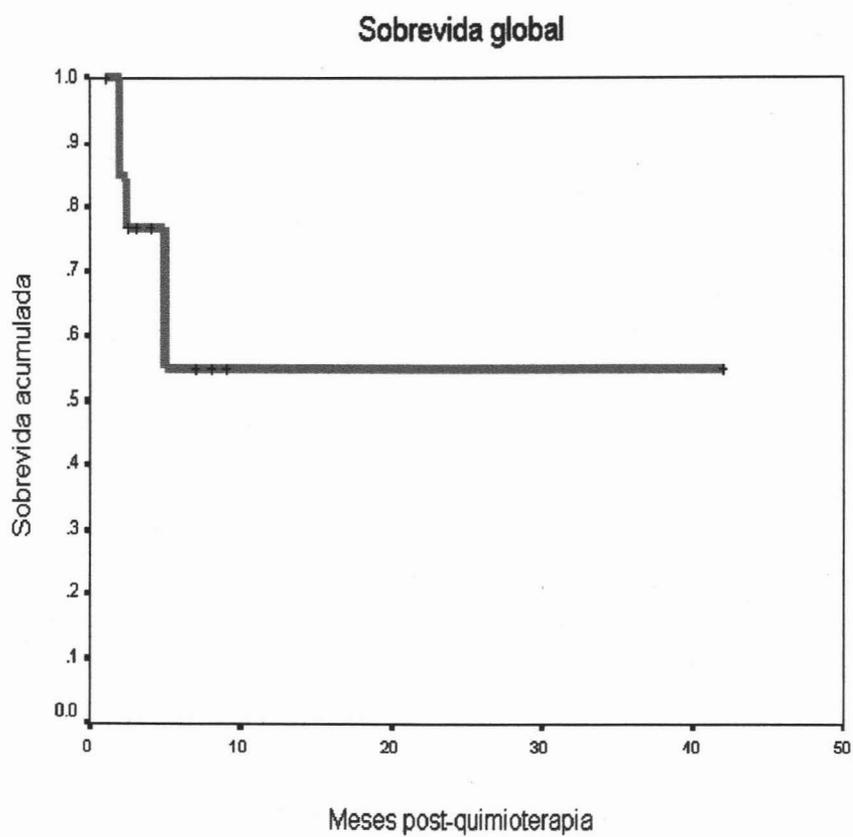
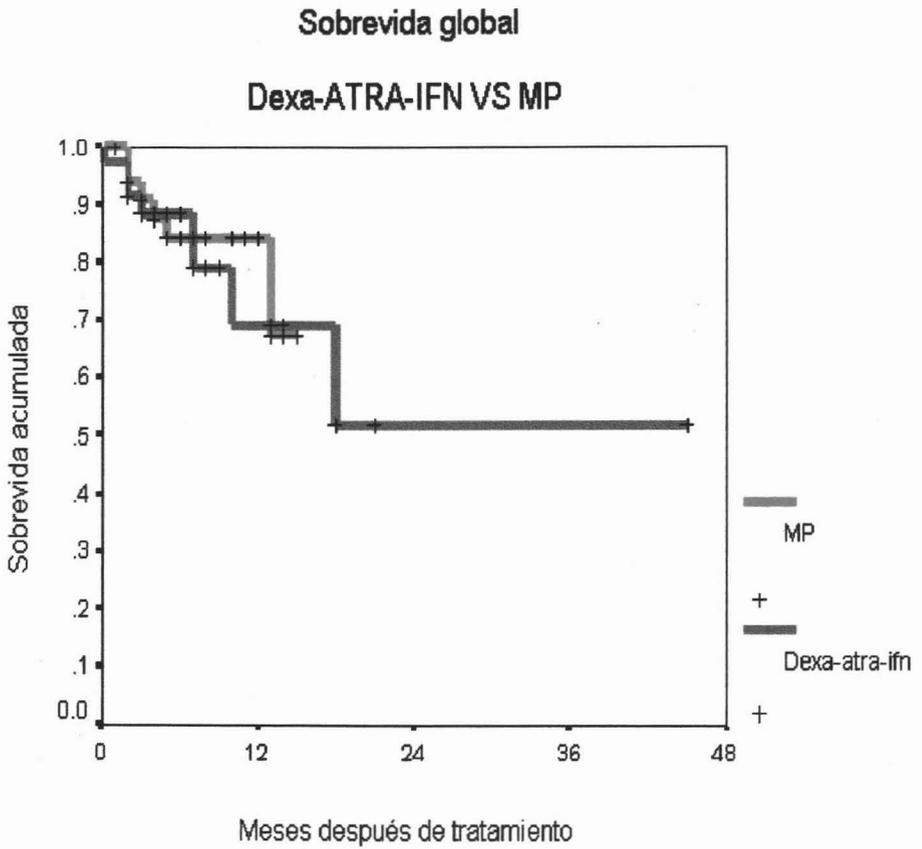


Figura 3



XI DISCUSION:

La actividad del ATRA ha mostrado efecto antiproliferativo marcado en líneas celulares de mieloma y en células de mieloma aisladas *in vitro*. Se ha reconocido que la IL-6 es un importante factor de crecimiento para la clona de células de mieloma tanto *in vivo* como *in vitro* ²¹. ATRA ha mostrado que sobre-regula el receptor de IL-6 y también inhibe la secreción de IL-6 tanto en las células de mieloma como en las del estroma, pero la efectividad del ATRA utilizado *in vivo* como única droga, no ha mostrado resultados alentadores ²⁰, por lo que la evidencia de la actividad de ATRA *in vitro* no ha sido paralela a los estudios realizados *in vivo*.

Los estudios clínicos de ATRA en MM refractario, como droga única, no han mostrado eficacia ^{14,15}, sin embargo la combinación de DEXA + ATRA ha producido disminución en la secreción de IL-6 y de los niveles de ARN de IL-6 mediante un efecto sinérgico ¹⁶. La combinación de DEXA, ATRA e interferón alfa (IFN) también ha producido efecto sinérgico en pacientes con MM en fase avanzada (2 respuestas parciales de larga duración, 3 pacientes estables y 3 fallas al tratamiento) ¹⁷. En MM existen solo dos estudios en los que se han utilizado retinoides en inducción a la remisión: el estudio de Smith y cols ¹⁸ en el que se usa DEXA+ ácido 13-cis-retinoico, mostró en 13 pacientes: 3 remisiones completas, 6 parciales y 4 pacientes estables (respuesta objetiva 69%), así mismo, el trabajo de Koskela y cols demostró que ATRA administrado como droga única no tiene efecto antitumoral en MM, sin embargo, cuando se aplica junto con quimioterapia se obtiene una acción antitumoral sinérgica ¹⁹, Por lo que varios autores coinciden en que se deben realizar estudios controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia de este esquema. En el presente estudio se compara la eficacia de la triple combinación sinérgica: Dexa, ATRA e IFN alfa contra Melfalan-Prednisona. Este último esquema, ya ha sido analizado en

pacientes de reciente diagnóstico. En nuestro estudio se observa que no existe diferencia significativa entre la triple combinación y el esquema tradicional ya que no se encuentran diferencias significativas en el porcentaje de resultados y que se corroboran en la supervivencia global en la cual a 12 meses de evaluación no se observa ninguna diferencia significativa, situación que no se ha publicado en los diversos estudios reportados. Aviles y cols han reportado un trabajo en 12 pacientes refractarios con el esquema Dexa-Atra IFN obteniendo un 83% de respuestas totales²⁵ lo cual no se reproduce en nuestro estudio.

Por lo que se refiere a la toxicidad no se encontró tampoco diferencia significativa entre los dos grupos y los eventos adversos que se reportan en este estudio son similares a los estudios en donde se evalúa la toxicidad del ATRA; si bien se comenta en algunos estudios la presencia de hipercalcemia^{20,14}, en nuestro estudio no se observó esta complicación, lo que sugiere que al combinar dexametasona e interferón se puede influir positivamente en el balance de citocinas causantes de hipercalcemia en pacientes con mieloma múltiple tratados con ATRA.

En conclusión la combinación de Atra-dexa-interferón es segura pero no mejora la tasa de respuesta ni la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global en comparación con el esquema melfalan-prednisona en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, y que a pesar de que en este estudio no se analizó el costo del mismo, no ofrece mayor ventaja en cuanto a costo con el tratamiento convencional.

XII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-489.
2. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3832-3842.
3. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990;33:86-89.
4. Gharion G, Tura S, Ljungman P. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1991;325:1267-1273.
5. Vesole D.H, Jagannath S, Tricot G. Autologous bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancer Invest* 1996;14:378-391.
6. Zhang X.G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth factor in patients with multiple myeloma. *Blood* 1989;7:11-13.
7. Hermann F, Andreef M, Gruss H.J. Interleukin-4 inhibits growth of multiple myelomas by suppressing interleukin-6 expression. *Blood* 1991;78:2070-2074.
8. Taga T, Hibi M, Hirata Y. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer gp130. *Cell* 1989;58:573-581.
9. Murakami M, Hibi M, Nakagawa N. IL-6-induced homodimerization of gp-130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* 1993;260:1808-1810.
10. Levy Y, Labaume S, Colombel M. Retinoic acid modulates the in vivo and in vitro growth of IL-6 autocrine human myeloma cell lines via induction of apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1996;104(1):167-172.

11. Sidell N, Taga T, Hirano T. Retinoic acid-induced growth inhibition of a human myeloma cell line via down-regulation of IL-6 receptors. *J Immunol* 1991;146(11):3809-3814.
12. Joseph B, Lefebvre O, Méreau C. Evidence for the involvement of both retinoic acid receptor and retinoic X receptor dependent signaling pathways in the induction of tissue transglutaminase and apoptosis in the human myeloma cell line RPMI 8226. *Blood* 1998;91(7):2423-2432.
13. Ray A, LaForge S, Seghal P.B. On the mechanism for efficient repression of the IL-6 promoter by glucocorticoids. *Molecular And Cellular Biology* 1990;10:5736-5740.
14. Musto P, Falcone A, Sajeve M.R. All-trans retinoic acid for advanced multiple myeloma. *Blood* 1995;85:3769-3770.
15. Vesole D, Kornbluth J, Jagannath S. Biological response modifiers in refractory MM: lack of clinical efficacy of rhIL-4 and ATRA. *Blood* 1993;82(suppl 1):1037A.
16. Smith M.R, Xie T, Joshi I. Dexamethasone plus retinoids decrease IL-6/IL-6 receptor and induce apoptosis in myeloma cells. *Br J Haematol* 1998;102:1090-1097.
17. Musto P, Sajeve MR, Sanpaolo G. All-trans retinoic acid in combination with alpha-interferon and dexamethasone for advanced multiple myeloma. *Haematologica* 1997;82(3):354-356.
18. Smith M, Schilder R, Millenson M. Phase II trial of dexamethasone (DEX)+ 13-cis-retinoic acid (cRA) as first-line therapy for myeloma. VII International Multiple Myeloma Workshop, Stockholm Sweden, 1999:111,O12.
19. Koskela K, Pelliniemi T, Pulkki K. Treatment of multiple myeloma with all-trans retinoic acid alone and in combination with chemotherapy: a phase I/II trial. VII International Multiple Myeloma Workshop, Stockholm Sweden, 1999:140,P63.

20. Niesvizky R, Siegel DS, Busquets X. Hypercalcaemia and increased serum interleucine-6 levels induced by ATRA in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89:217-218.
21. Klein, B., Zhang, X., Lu, Z. and Bataille, R. (1995) "Interleukin-6 in human multiple myeloma", *Blood*, 85, 863-872.
22. Dimopoulos MA, Weber D, Delasalle KB. Combination therapy with interferon-dexamethasone for newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Cancer* 1993;72(9):2589-2592.
23. San Miguel JF, Moro M, Bladé J. Combination of interferon and dexamethasone in refractory multiple myeloma. *Hematol Oncol* 1990;8(4):185-189.
24. Dixon DO. Sample size for clinical studies. *Cancer Bull* 1980;32(6):207-213.
25. Aviles A, Rosas A, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S. Dexamethasone, all trans retinoic acid and interferon alpha 2 a in patients with refractory multiple myeloma. *Cancer Biother Radiopharm.* 1999 Feb; 14(1):23-6.

ANEXO I

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Protocolo No. _____

Nombre del paciente _____

Hospital _____

Investigador _____

El mieloma múltiple, es una forma de cáncer que afecta a la médula ósea de todos los huesos del organismo. Hasta ahora, esta enfermedad es incurable, solo se puede controlar durante 2-3 años por medio de medicamentos (quimioterapia).

El presente protocolo, consiste en comparar dos esquemas de tratamiento: dexametasona, ácido all-trans-retinoico e interferón alfa contra dexametasona e interferón alfa. Los tres medicamentos, por si solos, tienen efecto en contra de la enfermedad, y usados en forma simultánea, su efecto es más intenso.

La dexametasona puede producir en algunos pacientes incremento en la glucosa (azúcar) sanguínea y elevación de la presión arterial. El ácido all-trans-retinoico, es un derivado de la vitamina A que en algunos pacientes puede provocar cefalea, dolor muscular, sequedad de mucosas (boca) y náuseas. El interferón alfa, se ha usado en mieloma múltiple desde hace 10 años y puede producir fiebre, dolor muscular, debilidad, y síntomas parecidos a los de una gripe. En caso de presentar cualquier molestia, su médico la tratará con medicamentos específicos. En caso de aceptar, se le realizarán algunos estudios de sangre, aspirado de médula ósea, radiografías u otros estudios.

He leído y entendido la información que se me da en esta hoja y he preguntado al médico todas mis dudas acerca de este estudio. Se me han explicado los beneficios y los riesgos de este protocolo, acepto ingresar al mismo, entendiendo que en cualquier momento que yo desee, podré salir del mismo en forma voluntaria.

Firma del paciente _____ Lugar _____

Firma del testigo _____ Lugar _____

Firma del Investigador responsable _____

Lugar _____ a _____ de _____ de 200__

ANEXO II
ESCALA DE ZUBROD

- 0 Paciente asintomático.
- 1 Paciente sintomático que solo requiere asistencia médica ambulatoria.
- 2 Paciente sintomático que requiere asistencia médica y está en cama menos del 50% del tiempo en un día.
- 3 Paciente que pasa en cama más de 50% del tiempo en un día.
- 4 Imposibilidad para ponerse de pié
- 5 Muerte

ANEXO III

ESCALA DE TOXICIDAD (NCI)

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucocitos (x10 ⁶ /ml)	□ 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Plaquetas (x10 ⁶ /ml)	rango normal	75,0-normal	50,0-74,9	25,0-49,9	< 25,0
Náuseas	ninguna	capaz de ingerir lo suficiente	puede comer, pero poco	ingesta casi nula	no ingesta
Vómitos	ninguno	1 episodio en 24 h	2-5 episodios en 24 h	6-10 episodios en 24 h	> 10 episodios en 24 h o requiere NP
Diarrea	ninguna	2-3 deposiciones adicionales/día	4-6 deposiciones adicionales/día, o nocturnas o retortijones moderados	7-9 deposiciones adicionales/día, o incontinencia o retortijones severos	<10 deposiciones adicionales/día, o sangre en heces, o necesita NP
Estomatitis	ninguna	úlceras con dolor, eritema, o dolor garganta ligero	eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer sólidos	eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer sólidos	requiere NP o enteral
Bilirrubina total (N = 1 (mg/dl))	rango normal	-----	< 1,5 x N	1,5-3,0 x N	>3,0 x N
Creatinina	rango normal	< 1,5 x N	1,5-3,0 x N	3,1-6,0 x N	> 6,0 x N
Función cardíaca	sin cambios	asintomático, fracción de eyección (<20% del valor basal)	asintomático, fracción de eyección (>20% del valor basal)	insuficiencia cardíaca ligera, responde al tratamiento	insuficiencia cardíaca severa o refractaria
Estravasación	ninguna	dolor	dolor e hinchazón con inflamación o flebitis	ulceración	requiere cirugía plástica

ANEXO IV.

HOJA DE ALEATORIZACION

Grupo 1: DEXA, ATRA-IFN alfa

Grupo 2: Melfalán-PDN

1	71	4	74
2	72	5	75
3	73	6	76
8	78	7	77
9	79	11	81
10	80	12	82
14	84	13	83
18	88	15	85
20	90	16	86
23	93	17	87
24	94	19	89
25	95	21	91
26	96	22	92
28	98	27	97
29	99	30	100
31	101	34	104
32	102	35	105
33	103	36	106
38	108	37	107
39	109	40	110
43	113	41	111
44	114	42	112
45	115	46	116
47	117		
48	118	49	119
51	121	50	120
52	122	54	124
53	123	55	125
58		56	126
59		57	
60		61	
62		63	
64		66	
65		67	

ANEXO V.

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO.

Protocolo No. _____ Paciente No. _____ Iniciales _____
 Investigador _____ Hospital _____
 Edad _____ Sexo _____ Domicilio _____ T
 el _____ F.Nacimiento _____ FechaIngreso _____ Peso _____ Tall
 a _____ SC/m² _____ Zubrod _____ Enfermedades concomitantes _____

 Fecha inicio síntomas _____ Dolor óseo _____ Anemia _____ Fiebre _____
 Pérdida peso _____ Fracturas _____ Compresión medular y/o
 radicular _____ Otros _____
 Neuropatía _____ Hiperviscosidad _____ Amiloidosis _____
 Plasmocitoma _____ Tipo MM _____ Estadio _____
 Fecha Dx. _____

Tratamiento	Fecha	Dosis	Evento adverso	Severidad (NCI)	Inicio/término (fechas)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Requirió Hospitalización? _____ Fecha y razón _____

Infección _____ Fecha y tratamiento _____

Respuesta: RC _____ RP _____ Falla _____ Fecha respuesta _____

Recaída _____ Fecha recaída _____ Estado actual (vivo-muerto) _____

Fecha última evaluación _____ Defunción _____ Causa _____

Supervivencia libre evento (meses) _____

Supervivencia global (meses) _____

Estudio	Basal	Tratamiento 4	Tratamiento 8
Aspirado médula ósea			
Proteína M			
EFP (% , gr/dl)			
Cadenas Ligeras			
Serie ósea metastásica			
Proteína C reactiva			
IL-6			
IL-6r			
Citogenética			
Bcl-2			

Supervivencia libre evento (meses) _____

Supervivencia global (meses) _____

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**