
ICO-ICS

PRAXI

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico
y con irradiación del mieloma múltiple

Marzo 2021

Guía clínica para el tratamiento del mieloma múltiple (MM)

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por consiguiente, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominaremos ICO-ICSPraxis.

Objetivos:

- Desarrollar y difundir la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del mieloma múltiple.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los distintos centros de esta institución.
- Implementar y evaluar los resultados de la terapéutica en los pacientes con mieloma múltiple tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

El **mieloma múltiple** (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que representa alrededor del 1% del total de neoplasias y el 10% de las neoplasias hematológicas. Tiene una incidencia aproximada de 4-5 nuevos casos/100.000 habitantes/año y presenta una incidencia máxima entre los 70 y 75 años de edad.¹⁻³ Un 35% de los afectados tiene menos de 65 años.

El MM suele ir precedido de un periodo asintomático durante el cual la población de células plasmáticas clonales es detectable por la presencia en suero u orina de la inmunoglobulina (Ig) clonal que produce: la proteína M, pico M o componente monoclonal (CM). Este estadio se conoce con el nombre de **gammapatía monoclonal de significado incierto** (GMSI). La GMSI está presente en cerca del 1% de la población sana de más de 50 años, pero la prevalencia aumenta con la edad llegando al 3% de las personas sanas de más de 70 años. De acuerdo con la evidencia disponible, es probable que una GMSI, detectada o no, preceda siempre al MM.^{4,5} Globalmente, la progresión de GMSI a MM se produce a un ritmo del 1% anual,^{6,7} pero existen factores que se asocian a un mayor riesgo de progresión, entre los que destacan la proporción anormal de cadenas ligeras en el suero, la clase de Ig (diferente de IgG) y la

concentración elevada de proteína M sérica (≥ 15 g/l), de manera que las GMSI que no tienen ninguno de estos factores de riesgo presentan una tasa de progresión del 5% a 20 años, mientras que el riesgo es del 21%, el 37% y el 58% a 20 años, respectivamente, si presentan uno, dos o tres factores.⁸

Por otra parte, se conoce como **mieloma múltiple quiescente** (MMQ) aquella situación en la que el paciente todavía no presenta síntomas relacionados con el MM y ya cumple criterios biológicos de MM (ver apartado a.3 “Concepto de enfermedad y criterios de tratamiento”). El 80% de los MMQ progresan a MM sintomático en 25 años, pero aquí también existen factores de riesgo. La combinación de tres parámetros biológicos: la ratio patológica de cadenas ligeras en suero, una infiltración medular de más del 10% y un CM de más de 30 g/l, define grupos con una mediana de tiempo hasta la aparición de afectación orgánica de 2,4 años, 9,2 años o 19,2 años para dos, uno o ningún factor de riesgo.⁹ Otros factores predictores de aparición precoz de síntomas son el fenotipo aberrante de células plasmáticas o el patrón evolutivo del componente monoclonal progresivo (evolving), caracterizado por un incremento continuado del componente M durante el periodo previo de GMSI.¹⁰

El **plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma solitario de partes blandas** se consideran formas especiales de mieloma caracterizadas por la presencia de una masa mielomatosa única, paraósea o en tejidos blandos, sin afectación de médula ósea y CM ausente o de poca cuantía. El plasmocitoma óseo responde bien a radioterapia y no requiere tratamiento sistémico, aunque el 75% de pacientes acabarán desarrollando un MM tras el tratamiento.

Equipo de desarrollo de la guía

Maria Alcalde Rodrigo. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Coordinadora de la Unidad de Oncohematogeriatria. ICO.

Carme Auñón Sanz. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Girona.

Cristina Espi Soldevilla. Enfermera. Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet.

Anna Farriols Danés. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Llorenç Font Ferré. Hematólogo. Servicio de Hematología. ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.

Antonio García Guiñón. Hematólogo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Yolanda González Montes. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO Girona.

M. Elena García Alonso. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Mercedes Gironella Mesa. Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Maria López Brunsó. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO Girona.

Anna Lucas Calduch. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO L'Hospitalet.

Deborah Moreno-Alonso. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO L'Hospitalet.

Carme Muñoz Sánchez. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet.

Albert Oriol Rocafiguera. Hematólogo. Servicio de Hematología Clínica. ICO Badalona.
Judith Rius Perera. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
Ana Sureda Balari. Hematóloga. Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet.
Josep Sarrà Escandell. Hematólogo. Servicio de Hematología. ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.
Victoria Tuset Bertran. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Badalona.
Ramona Vergés Capdevila. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología radioterápica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
María Vuelta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinación: Consuelo Jordán de Luna. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet. Barcelona.

Colaboradores

Cristina Baca Cano. Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet. **Gabriela Bustamante Ramírez.** Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet. **Elena Cabezado Pérez.** Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet. **Victoria Clapés Puig.** Servicio de Hematología. ICO L'Hospitalet.
Carlos Eduardo Chávez Parada. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. **Enric Gamundí Grimalt.** Citología Hematológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. **Javier Grau Cat.** Unidad de Citología. Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología. ICO Badalona. **María Julia Montoro Gómez.** Unidad de Consejo Genético Hematológico. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. **Neus Ruiz Xivillé.** Unidad de Citología. Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología. ICO Badalona. **Dra. Esperanza Tuset Andújar.** Servicio de Hematología. ICO Girona. **Ana Vicent Castelló.** Laboratorio de Citología y Citometría de Flujo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Servicios de diagnóstico por la imagen.

Miembros: Elda Balliu, radióloga. Hospital Universitari. **Doctor Josep Trueta.** IDI Girona. **Montserrat Cortés,** facultativa especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metro Sud. **Montserrat Negre,** facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari. **Dr. Josep Trueta.** IDI Girona. **Marta Pérez Rubiralta,** radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitari de Bellvitge, IDI Metro Sud. **Iván Sánchez,** facultativo especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metro Sud. **Marc Simó,** médico especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **María Teresa Veintemillas,** radióloga. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall de Hebrón. Barcelona. **Maria Vicente,** radióloga. Hospital Universitari Joan XXIII. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. IDI Tarragona.

Red de Atención Farmacéutica.

Miembros: Hospital de Palamós (Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma). Hospital de Figueres (Virginia Gol, Ferran Bosacoma). Corporació Blanes-Calella (Julia García, N. Sabater, P. Pena, Eva Martínez). IAS (Dolors Malla, Rosa Sacrest). ICO Girona (Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer, Francesc Soler). Hospital d'Olot (Irina Aguilar,

Pilar Alemany). Hospital de Campdevàrol (G. Basagaña, Leonor Munell). Hospital Municipal de Badalona (Nieves Muro, Begoña Pascual, Isabel Moreno, J. Ayats, R. Ibeas, L. Andreu). Hospital de l'Esperit Sant (E. Fernández, Míriam Maroto). Hospital de Mataró (Teresa Gurrera, M. Plensa, P. Lianes). ICO Badalona (C. Ibáñez, Josep Maria Ribera, Ricard Mesía, Joaquim Julià). Hospital del Garraf (M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Glòria Alba). Hospital de Vilafranca (Cristina Cardells). Hospital d'Igualada (Marcela Camps, Fermí Capdevila). CSI (Ferran Losa, Berta Gracia). ICO DiR (S. Fontanals, Maica Galán, Anna Sureda, R. Salazar). Hospital de Martorell (M. Estelrich, E. Sánchez, M. Martí). Hospital Joan XXIII (María Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà, Dolça Cortasa). Hospital de Tortosa (Esther Julián). Pius Hospital de Valls (Josep Torrent). Plan director de oncología (Josep Alfons Espinàs). CatSalut (N. Paco, J. Peláez, A. Pérez, I. Moix). ICO Corporatiu: Ana Clopés, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez, Jordi Trelis).

Comisión Farmacoterapéutica del ICO

Revisores externos

Miquel Granell Gorrochategui. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Palmira Foro Arnalot. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsable del área de evidencia

Ana Clopés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Responsable de Dirección

Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Conflicto de interés

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido financiación externa y los financiadores del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

Fuentes para localizar otras GPC

Bases de datos

- **Cochrane Library:** <http://www.cochrane.org/>
- **Medline**
- **Pubmed:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las diferentes preguntas clínicas de la patología se distribuyen entre los autores.

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
EUROPEAN LEUKEMIA NET	https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	http://www.ahrq.gov/

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO¹¹

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Nivel	Tipo de evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no debe recomendarse.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

ÍNDICE

A. Descripción y diagnóstico del mieloma múltiple	10
a.1. Presentación clínica	
a.2. Estudio diagnóstico recomendado	
a.3. Concepto de enfermedad activa y criterios de tratamiento	
a.4. Estadíaaje	
a.5. Criterios de respuesta	
B. Tratamiento primario del mieloma múltiple y del plasmocitoma:	
Revisión de la evidencia y recomendaciones	21
b.1. Plasmocitoma solitario	
b.2. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple	
C. Tratamiento de segunda línea del mieloma en recaída o refractario	41
c.1. Introducción y definiciones	
c.2. Revisión de la evidencia	
c.3. Progresión resistente a daratumumab en pacientes no expuestos a lenalidomida	
D. Tratamiento de tercera línea o posteriores	44
d.1. Pomalidomida-dexametasona	
d.2. Carfilzomib y dexametasona	
d.3. Daratumumab	
d.4. Opciones a considerar en situaciones específicas de recidiva y sin disponibilidad de ensayos clínicos	

E. Tratamientos complementarios	54
e.1. Radioterapia del dolor y compresión medular	
e.2. Insuficiencia renal e hipercalcemia	
e.3. Enfermedad ósea y administración de bisfosfonatos	
e.4. Profilaxis de la infección en el mieloma múltiple	
e.5. Profilaxis de las complicaciones trombóticas asociadas a talidomida, lenalidomida o pomalidomida	
e.6. Manejo de la neuropatía periférica (NP)	
e.7. Manejo de la anemia	
e.8. Insuficiencia renal	
F. Cuidados y soporte en el mieloma múltiple	63
f.1. Cuidados de enfermería	
f.2. Atención de soporte	
f.2.a. Cuidados paliativos	
f.2.b. Hematogeriatría	
Anexo 1. ICOseguimiento del mieloma múltiple	67
Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia mencionados en la guía	68
Anexo 3. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas	71

Bibliografía

A. Descripción y diagnóstico del mieloma múltiple

a.1. Presentación clínica

El motivo más frecuente de consulta y sospecha de mieloma múltiple (MM) es un cuadro clínico de dolor óseo y anemia. Sin embargo, en la actualidad, cerca del 20% de los MM se detectan en fase asintomática por la presencia de hiperproteinemia y un pico monoclonal en el proteinograma. Aun así, el dolor óseo está presente en dos terceras partes de los pacientes en el momento del diagnóstico y la anemia en el 40-72% y estas dos manifestaciones siguen constituyendo los dos hallazgos más frecuentes en pacientes sintomáticos.¹² La astenia y el síndrome tóxico son síntomas inespecíficos pero habituales en el diagnóstico, del mismo modo que las infecciones recurrentes. Las lesiones óseas líticas, las fracturas patológicas, la hipercalcemia y algún grado de insuficiencia renal son siempre signos de sospecha de MM (tabla 1).

La presencia de componente monoclonal (CM) en suero u orina se da en más del 95% de los pacientes con MM (tabla 1). Existe una correlación directa entre la cantidad de CM y la masa tumoral, por lo que la cuantificación del CM en el proteinograma y la tipificación mediante inmunofijación del CM son determinaciones básicas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MM. El CM característico del MM es IgG, IgA o cadenas ligeras aisladas (MM Bence Jones) en el 52%, 21% y 16% de los casos, respectivamente. Los MM IgD son infrecuentes y los IgE e IgM, excepcionales (< 1%). En el 93% de pacientes, el CM se puede detectar en suero por electroforesis o inmunofijación y en el 70% en orina. Dos terceras partes del 3% de pacientes aparentemente no secretores de CM son, en realidad, oligosecretores y se pueden identificar y seguir evolutivamente mediante la prueba de las cadenas ligeras en suero (FLCA).¹³

Una vez tipificado el CM, su cuantificación es un criterio esencial de evaluación de la respuesta, pero hay que recordar que la correlación entre CM y masa tumoral puede perderse (fenómeno de escape). Este fenómeno es más frecuente en pacientes politratados en los que el clon neoplásico se desdiferencia, se vuelve relativamente no secretor en comparación con la enfermedad naive y desarrolla con mayor frecuencia afectación extramedular.¹⁴

Tabla 1. Presentación clínica del mieloma múltiple

Signos y síntomas en el momento del diagnóstico	Frecuencia (%)
Proteína M en suero u orina	97
Lesiones líticas, osteoporosis	79
Anemia	73
Dolor óseo espontáneo	66
Fatiga	32
Creatinina > 2 mg/dl	19
Hipercalcemia	13
Pérdida de peso	12
Infecciones recurrentes	< 15
Hiperviscosidad	< 7
Parestesias	< 5
Fiebre tumoral	< 1

a.2. Estudio diagnóstico recomendado

El estudio diagnóstico tiene que considerar los siguientes aspectos:

- La confirmación diagnóstica de MM y el diagnóstico diferencial con la GMSI y el MMQ.
- La valoración de las lesiones en los órganos diana (anemia, insuficiencia renal, lesiones óseas e hipercalcemia), que eventualmente pueden requerir acciones específicas.
- La tipificación del MM, entendida como la caracterización por inmunofijación en suero y orina de la Ig producida por las células mielomatosas.
- La valoración de la masa tumoral inicial y la estadificación de la enfermedad.

El diagnóstico se establece por la presencia de células plasmáticas en la médula ósea y la cuantificación del CM en suero y orina, que adicionalmente son clave para el diagnóstico diferencial del MM respecto a la GMSI (tabla 2). El hemograma, la calcemia, la creatinina y la radiología permiten distinguir el MM activo del quiescente (tabla 2) y definir las medidas terapéuticas adicionales necesarias como la corrección de la anemia, la insuficiencia renal, la hipercalcemia y la fijación o prevención de fracturas. La inmunofijación ha de ser tanto sérica como urinaria y permite tipificar el tipo de mieloma. El estadiaje requiere la cuantificación de la albúmina y la β_2 microglobulina, considerada esta última como el marcador más fiable de cuantificación indirecta de masa tumoral. Por lo que respecta a la LDH, está elevada únicamente en el diagnóstico de una pequeña proporción de pacientes, pero su presencia se asocia a enfermedad agresiva y es un hallazgo que obliga a descartar la leucemia de células plasmáticas mediante valoración del recuento diferencial en frotis de sangre periférica. Si en el mielograma las CP < 10% y la sospecha de mieloma es clara, la primera

medida es hacer valoración en biopsia que suele ser más representativa. Las cadenas ligeras libres en suero solo son imprescindibles para el diagnóstico en los mielomas oligosecretores o no secretores, pero son necesarias para el seguimiento en el paciente que consigue una respuesta completa.¹⁵

El fenotipaje y el estudio genético mediante FISH de las células plasmáticas tienen importancia para el seguimiento del paciente. El estudio mediante FISH es un factor pronóstico clave y el estudio fenotípico puede apoyar el diagnóstico en casos complejos y es esencial para el seguimiento de la enfermedad mínima residual en pacientes respondedores que consiguen una remisión completa.

La *tabla 2* recoge las pruebas complementarias recomendadas para el diagnóstico, clasificadas en tres categorías: pruebas imprescindibles, pruebas necesarias en circunstancias específicas y pruebas diagnósticas no indispensables pero recomendadas con carácter de investigación.¹⁶

Tabla 2. Pruebas complementarias para el diagnóstico del mieloma múltiple

Pruebas imprescindibles para el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis y exploración física • Hemograma y recuento diferencial • Ionograma y calcio sérico total • Creatinina y urea séricas • LDH, β_2 microglobulina • Proteínas totales, albúmina y proteinograma sérico (electroforesis) con cuantificación del CM. • Inmunofijación sérica y cuantificación de IgG, IgA y IgM (nefelometría) • Proteinuria de 24 horas, uroproteinograma (electroforesis) con cuantificación del CM, si está presente, e inmunofijación en orina. • Mielograma (1) • Pruebas de imagen (2)
Pruebas necesarias en circunstancias específicas
<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética si hay sospecha de compresión medular o plasmocitoma de raquis o de partes blandas. • Biopsia dirigida si hay sospecha de plasmocitoma solitario óseo o extraóseo. • Punción/biopsia con tinción de rojo Congo de grasa subcutánea, mucosa rectal u órgano implicado si hay sospecha de amiloidosis. • Ecocardiograma si hay sospecha de amiloidosis cardíaca. • Dosificación de IgD, IgE y cadenas ligeras libres en suero si hay sospecha de mieloma no secretor.
Pruebas recomendadas en todos los pacientes
<ul style="list-style-type: none"> • (1) Siempre que exista una muestra adecuada, el estudio citológico debe incluir estudio citogenético (FISH) y tipificación por citometría o inmunohistoquímica de células plasmáticas. • (2) PET-TC o TAC de cuerpo entero de baja irradiación o RMN de cuerpo entero son las pruebas de imagen recomendadas. La radiología seriada ósea completa (cráneo, columna dorsal y lumbar, parrilla costal, pelvis, húmero y fémures) no es técnica de elección, debiendo considerarse únicamente como opción en caso de imposibilidad de realizar las pruebas de imagen estándar.

Tabla 3. Técnicas de imagen consensuadas en el grupo de trabajo de acuerdo con la evidencia disponible^{17, 18}

Técnica de imagen recomendada	
GMSI de alto riesgo (no IgM) o mieloma múltiple asintomático (o smoldering MM)	<ul style="list-style-type: none"> • RM (de difusión): de cuerpo entero si está disponible; si no, de raquis i pelvis. • TC baja dosis: alternativa en los centros que no tengan disponibilidad de RM. <p>Si las anteriores son positivas, se recomienda completar la estadificación mediante PET/TC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PET/TC: en casos en los que no esté disponible o no se pueda realizar TC de baja dosis o RM de cuerpo entero.
Plasmocitoma solitario óseo	<ul style="list-style-type: none"> • PET/TC o RM de cuerpo entero. • RM (de raquis) complementaria a PET/TC en caso de sospecha de compresión medular.
Mieloma múltiple sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Estadificación inicial: <ul style="list-style-type: none"> -PET/TC (de elección). -RM (de difusión) de cuerpo entero (alternativa). -RM complementaria a PET/TC en caso de sospecha de compresión medular. • Valoración de la respuesta: <ul style="list-style-type: none"> -Con las pruebas de imagen que se utilizaron en la estadificación y que fueron positivas. • Sospecha de recaída: <ul style="list-style-type: none"> -PET/TC (de elección). -RM (de difusión) de cuerpo entero (alternativa). -RM complementaria a PET/TC en caso de sospecha de compresión medular.

¹GMSI de alto riesgo: componente monoclonal no IgM $\geq 1,5$ g/dl y FLC ratio anormal.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group¹⁹

	Componente monoclonal	Plasmocitosis medular	Lesión en órganos diana ¹
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)	< 30 g/l	< 10%	Ausencia
Mieloma múltiple quiescente*incierto (GMSI)	≥ 30 g/l (suero) o ≥ 0,5 g/24 h (orina)	≥ 10% y < 60%	Ausencia
Mieloma múltiple sintomático o activo	Confirmado en cualquier cantidad	≥ 10%	Presencia (a)
	<p>Evento definitorio de mieloma con criterios de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios CRAB: evidencia de daño orgánico atribuible a infiltración por células plasmáticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (a). El concepto de criterio CRAB se expone con mayor detalle en la tabla 5. • Presencia de uno o más biomarcadores de malignidad: • Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales ≥ 60%. • Ratio FLC cadena afecta/no afecta ≥ 1002. • Más de una lesión focal en RMN. <p>1 En caso de lesión de los órganos diana, pero sin ninguno de los otros dos criterios, el establecimiento de diagnóstico de MM requiere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demostración histológica o citológica inequívoca de MM (biopsia/aspiración de lesión ósea o plasmocitoma extramedular). • Descartar que no se trate de un MM no secretor mediante FLCA. • Asegurar que la lesión del órgano diana se relaciona con el MM. Para diagnosticar un MM no secretor (sin componente monoclonal) se necesita un valor de plasmocitosis medular > 30%. 		

FLC: prueba de las cadenas ligeras libres en suero.

*Si se cumple cualquiera de los dos criterios.

¹GMSI de alto riesgo: componente monoclonal no IgM ≥ 1,5 g/dl y FLC ratio anormal.

²FLC afecta debe ser ≥ 100 mg/l.

a.3. Concepto de enfermedad activa y criterios de tratamiento

No hay evidencia de que el tratamiento de la GMSI evite la progresión a mieloma sintomático o prolongue la supervivencia. Aproximadamente, el 20% de los pacientes con MM se diagnostican en fase asintomática y la mediana de supervivencia libre de clínica (SLP) de los mismos es de 12 a 48 meses. El tratamiento precoz del MM quiescente se discute en el apartado b.2. Se considera que hay indicación para iniciar el tratamiento cuando el MM presenta lesión de sus órganos diana (criterios clásicos según acrónimo inglés CRAB, *tabla 5*) o bien biomarcadores de malignidad que anticipan la aparición de daño orgánico en un plazo inferior al año (*tabla 5*). El concepto de mieloma múltiple quiescente de muy alto riesgo o mieloma múltiple activo precoz se discute en el apartado b.2. Excepcionalmente, la hiperviscosidad sintomática, la amiloidosis o las infecciones bacterianas recurrentes (más de dos en un año) relacionadas con la hipogammaglobulinemia (disminución del nivel de las inmunoglobulinas normales policlonales no implicadas en el MM) pueden considerarse criterios de tratamiento. Con relación a los hallazgos recogidos en la *tabla 5*, hay que tener especial precaución en la atribución de una anemia, insuficiencia renal moderada, osteoporosis o aplastamiento vertebral aislado a actividad del MM, particularmente en pacientes de edad avanzada.

Tabla 5. Eventos definitivos de mieloma: hallazgos en órganos diana (CRAB) o biomarcadores de malignidad que constituyen indicación de tratamiento

Criterios CRAB	
[C] Calcio	Calcio sérico corregido > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) o 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite de normalidad del laboratorio.
[R] Insuficiencia renal	Creatinina sérica > 2 mg/dl (173 mmol/l) o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min.
[A] Anemia	Hemoglobina < 2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 10 g/dl.
[B] Lesiones óseas	Lesiones líticas visibles con radiografía simple, CT o PET-TAC u osteoporosis con fracturas compresivas vertebrales no atribuibles a lo habitual por la edad.
Biomarcadores de malignidad	
Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales ≥ 60%.	
Ratio FLC cadena afectada/no afectada ≥ 100. ¹	
> 1 lesión focal en RMN. ²	

¹ FLC afectada debe ser ≥ 100 mg/l.

² Cada lesión focal debe ser ≥ 5 mm de tamaño.

a.4. Estadiaje

El estadiaje permite efectuar una valoración categórica de la masa tumoral de interés pronóstico. A diferencia de los linfomas, no se trata de un estudio de extensión de la enfermedad en sentido anatómico. Existen dos sistemas de estadiaje consensuados en el MM: el sistema de Durie y Salmon (DS), desarrollado en 1975,²⁰ y el International Staging System (ISS), de 2003²⁰ (tabla 5). Se recomienda emplear preferentemente el sistema ISS porque es más sencillo y sin elementos interpretativos (como la valoración de las lesiones óseas). En el ISS, los pacientes quedan repartidos en tres estadios en proporciones similares. Concretamente, los pacientes con ISS de riesgo bajo, intermedio y alto constituyen, respectivamente, el 28%, 39% y 33% de los enfermos diagnosticados de MM activo y presentan supervivencias globales (SG) medianas de 62, 44 y 29 meses, respectivamente.²¹

El estudio citogenético evaluado por FISH constituye el factor pronóstico aislado más importante en los pacientes con mieloma múltiple, aunque no se incluyó en la descripción del ISS. Por este motivo se desarrolló el R-ISS (ISS revisado), que incorpora el estudio FISH y la determinación de LDH clasificando a los pacientes en tres grupos pronósticos con supervivencia global a 5 años del 82%, 62% y 40%, respectivamente.²²

Tabla 6. Sistemas de estadiaje del MM

Estadios de Durie y Salmon ²⁰		
I *	Todos los siguientes:	Hemoglobina > 100 g/l Calcio sérico corregido < 12 mg/dl RX seriada ósea normal o detección de plasmocitoma solitario Componente M poco elevado: IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l BJ < 4 g/24 horas
Sin criterios de estadio I ni III		
III	Cualquiera de los siguientes	Hemoglobina < 85 g/l Calcio sérico corregido >12 mg/dl Lesiones líticas en > 2 áreas óseas Componente monoclonal elevado: IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l BJ > 12 g/24 horas
Subclasificación:		A Creatinina sérica < 2 mg/dl B Creatinina sérica > 2 mg/dl

Estadios del International Staging System (ISS) ²¹	
I	beta ₂ microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina ≥ 3,5 g/dl
II	beta ₂ microglobulina 3,5-5,5 mg/l beta ₂ microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina < 3,5 g/dl
III	beta ₂ microglobulina ≥ 5,5 mg/l
Estadio R-ISS (26)	
I	ISS estadio I, citogenética de riesgo estándar** y LDH normal
II	No cumple criterios de R-ISS I ni R-ISS III
I	ISS estadio III y citogenética de alto riesgo y/o LDH alta***

*En la clasificación DS, el estadio IA se corresponde íntegramente con el concepto de MMQ.

RX: radiografía; BJ: proteína de Bence-Jones; MMQ: mieloma múltiple quiescente.

**Citogenética de riesgo estándar: ausencia de del (17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16). Citogenética de alto riesgo: presencia de del (17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16).

***LDH alta: LDH sérica superior al límite de la normalidad.

a.5. Criterios de respuesta^{22,23,17}

Tabla 7. Criterios de respuesta del MM

Respuesta	Criterios
Respuesta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunofijación negativa en suero y orina. • Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas. • < 5% de células plasmáticas en médula ósea. • En pacientes en los que la enfermedad sólo sea medible por las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor) hay que considerar la RC si se alcanza una razón normal (entre 0,26 y 1,65) en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios. <p>En pacientes en RC pueden definirse dos subgrupos con mayor profundidad de respuesta:</p> <p>Respuesta completa rigurosa (RCr) (<i>stringent complete response</i> [sCR])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Razón de cadenas ligeras libres normal. • Ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes en la médula ósea por determinación con citometría de flujo multiparamétrica (≥ 4 colores) con un recuento mínimo de 3.000 células plasmáticas. <p>Respuesta completa molecular (RCm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Además de todos los criterios previos de RC, ASO-PCR negativa (sensibilidad 10⁻⁵).

Respuesta	Criterios
Muy buena respuesta parcial (MBRP) (Very good partial response [VGPR])	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis, o bien • Reducción de la proteína M en suero $\geq 90\%$ y una cantidad de proteína M en orina menor de 100 mg en 24 horas (0,1 g/24 h). * En pacientes en los que la enfermedad sólo puede medirse mediante las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor) hay que considerar la MBRP si se consigue una disminución $> 90\%$ de la diferencia de niveles entre la cadena afectada y la no afectada en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios.
Respuesta parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la proteína M en suero $\geq 50\%$ y reducción de la proteína M en orina $\geq 90\%$ o menor de 200 mg en 24 horas (0,2 g/24 h). * Si la proteína M no es medible en suero ni orina, es necesaria una reducción $\geq 50\%$ de la diferencia entre los niveles de la cadena ligera afectada y los de la cadena no afectada; si las cadenas ligeras libres en suero tampoco son medibles es necesaria una disminución $\geq 50\%$ del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea siempre que el nivel basal sea $\geq 30\%$. • Además del criterio previo, si en el momento basal había plasmocitomas medibles de partes blandas, estos tienen que haberse reducido a menos del 50% del tamaño basal.
Respuesta menor (RM)	<p>Esta categoría es aplicable únicamente a pacientes con mieloma recidivante-refractario dada su utilidad al comparar grupos de pacientes en estudios clínicos. Hay que considerar siempre un apartado específico de la enfermedad estable y en la comunicación de resultados se tiene que separar del RP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la proteína M en suero $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ y reducción de la proteína M en orina de 24 horas entre el 50 y el 89%, pero todavía superior a 200 mg en 24 horas (0,2 g/24 h). • Además del cambio de criterio previo, reducción del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas entre el 25-49% si había plasmocitomas medibles en la situación basal. • Inexistencia de crecimiento en número o tamaño de las lesiones osteolíticas basales (la aparición de una fractura por compresión no excluye la respuesta).
Enfermedad estable (EE) (Stable disease [SD])	<ul style="list-style-type: none"> • No tiene criterios de C, MB o RP pero tampoco de progresión (hay que incluir la RM como subgrupo de la EE).
Progresión o enfermedad progresiva (EP) (Progressive disease [PD])	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento $\geq 25\%$ respecto al nivel más bajo alcanzado de cualquiera de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> -Proteína M en suero (con aumento absoluto $\geq 0,5$ g/dl). -Proteína M en orina (con aumento absoluto ≥ 200 mg/24 h). -En pacientes sin componente M medible en suero ni en orina, aumento absoluto ≥ 10 mg/l de la diferencia entre los niveles de cadena ligera afectada y no afectada. -Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea (con incremento absoluto $\geq 10\%$). -Nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o aumento de tamaño de los presentes en el momento basal. • Aparición de hipercalcemia (calcio sérico corregido $> 11,5$ mg/dl) atribuible únicamente al mieloma.

Respuesta	Criterios
Recaída clínica	<p>La recaída clínica requiere uno o más de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB) atribuibles a la proliferación clonal de células plasmáticas subyacente (no se utiliza en cálculo de tiempo de progresión o progresión libre de enfermedad, pero se valora como algo que puede ser reportado opcionalmente en la práctica clínica). • Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o de lesiones óseas. • Incremento definido en el tamaño de plasmocitomas existentes o de lesiones óseas. Un aumento definitivo se describe como un aumento del 50% (y al menos 1 cm) en mediciones seriadas mediante la suma de los productos de entrecruzamiento de diámetro de lesiones medibles. • Hipercalcemia (> 11,5 mg/dl). • Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl no asociada al tratamiento. • Aumento en la creatinina sérica de 2 mg/dl o superior desde el inicio del tratamiento y atribuible a mieloma. • Hiperviscosidad asociada a la paraproteína sérica.
Recaída desde RC (Solo para supervivencia libre de enfermedad)	<p>Uno o más de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reparición de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis. • Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en medula ósea. • Aparición de cualquier otro síntoma de progresión (p. ej., nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalcemia tal como se describe debajo).
Recaída desde EMR negativa (Solo para supervivencia libre de enfermedad)	<p>Uno o más de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del estado de EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por citometría de flujo o NGS o positividad de prueba de imagen por recurrencia del mieloma). • Reparición del componente monoclonal en suero u orina por inmunofijación o electroforesis. • Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en medula ósea. • Aparición de cualquier otro síntoma de progresión (p. ej., nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalcemia tal como se describe debajo).

Todas las categorías de respuesta tienen que ser confirmadas en dos evaluaciones consecutivas, practicadas en cualquier momento, pero antes de iniciar un nuevo tratamiento. La valoración de médula ósea no requiere confirmación. No es necesario practicar pruebas de imagen para valorar la respuesta excepto si hay sospecha clínica de progresión.

Las categorías RC, RP y EE también requieren que no exista evidencia de enfermedad progresiva.

En el 2016 se han publicado unos criterios adicionales que incluyen el de enfermedad mínima residual negativa en pacientes en RC mediante el análisis de médula ósea (Next Generation Flow o Next Generation Sequencing [NGS]) y las técnicas de imagen.¹⁷

Tabla 8. Criterios de EMR negativa según IMWG

Respuesta	Criterios ¹
EMR negativa sostenida (<i>sustained MRD-negative</i>)	EMR negativa en médula ósea (por citometría de flujo Next Generation Flow y/o Next Generation Sequencing [NGS]) y por imagen tal como se define debajo, confirmada como mínimo con un año de diferencia. ² Pueden utilizarse evaluaciones subsecuentes para mayor especificación de la duración de la negatividad (p. ej., EMR negativa a 5 años, etc.).
EMR negativa por citometría de flujo (<i>flow-MRD negative</i>)	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo (Next Generation Flow) ³ en aspirado de médula ósea usando el procedimiento estándar según EuroFlow para la detección de EMR en mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o superior.
EMR negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales mediante NGS en aspirado de médula ósea en el cual la presencia de un clon se define como al menos de 2 lecturas de secuencia idénticas obtenidas tras la secuenciación del ADN del aspirado de médula ósea usando la plataforma Lymphosight® (o un método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o superior. ⁴
Imagen + EMR negativa	EMR negativa definida por citometría de flujo (Next Generation Flow) o NGS y desaparición de cada área de incremento del radiotrazador detectada mediante PET-TC basal o previo o disminución a un SUV [standardised uptake value] inferior al del pool sanguíneo mediastínico o al del tejido normal circundante. ⁵

¹ Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas en cualquier momento antes de la implantación de cualquier nuevo tratamiento. Para la EMR no son necesarias dos evaluaciones consecutivas, pero se recomienda tener la información de EMR tras cada fase de tratamiento (p. ej., tras la inducción, HDT/ASCT, consolidación, mantenimiento). Las pruebas de EMR deben iniciarse solo cuando se sospeche remisión completa (RC). Todas las categorías de EMR también requieren que no exista evidencia de lesiones óseas nuevas o progresivas si se realizaron estudios radiológicos. No se requieren estudios radiológicos para cumplir con estos requisitos de respuesta, salvo el FDG-PET para la EMR.

² Cuando se reporte EMR negativa sostenida se debe mencionar el método utilizado (p. ej., EMR negativa sostenida por citometría de flujo, EMR negativa sostenida por secuenciación).

³ La citometría de flujo de médula ósea debe cumplir con las guías de Next Generation Flow (NGF).²⁶

⁴ El ensayo de secuenciación de ADN en médula ósea debe realizarse utilizando un método validado como Lymphosight® (Sequentia).

⁵ Criterios utilizados por Zamagni et al. y panel experto (IMPeTUs).^{27,28} Las imágenes deben ser realizadas una vez determinada la EMR negativa por MFC o NGS.

B. Tratamiento primario del mieloma múltiple y del plasmocitoma: revisión de la evidencia y recomendaciones

b.1. Plasmocitoma solitario

b.1.1. Plasmocitoma solitario óseo

Las características clínicas del plasmocitoma solitario óseo incluyen el dolor como síntoma predominante, que puede acompañarse de afectación neurológica por compresión o contigüidad y/o fracturas patológicas. Se localiza preferentemente en el esqueleto axial, aunque puede afectar a cualquier hueso de la economía. El diagnóstico se basa en la verificación histológica de la lesión primitiva y la ausencia de signos de enfermedad sistémica (médula ósea con menos del 10% de células plasmáticas, componente monoclonal ausente o de poca entidad y ausencia de signos CRAB). La RMN es de elección en los plasmocitomas del esqueleto axial.^{29,30} Los plasmocitomas solitarios de origen óseo presentan un índice de transformación en mieloma múltiple a 5 y 10 años del 51% y el 72%, respectivamente.³¹

Tratamiento

La radioterapia es el tratamiento de elección. La cirugía tiene un papel mal definido, pero puede ser necesaria como tratamiento estabilizador de la columna. En estos casos, la estabilización quirúrgica de columna tiene que completarse posteriormente con el tratamiento específico del plasmocitoma mediante radioterapia con intención radical. Dada la relativa rareza del plasmocitoma solitario, las bases del tratamiento con radioterapia proceden únicamente de estudios retrospectivos.

La dosis mínima necesaria para obtener un control local adecuado de la enfermedad es de 35 Gy.³² Diferentes autores recomiendan dosis que van desde 35 Gy a 40 Gy o superiores.³²⁻³⁵ Las recomendaciones publicadas por el United Kingdom Myeloma Forum³⁶ son de un mínimo de 40 Gy en 20 fracciones. Se ha descrito una relación entre dosis y control local en función del volumen tumoral.^{34,37,38,67,69,59} Así, en lesiones de más de 5 cm las dosis recomendadas son entre 40-50 Gy. Las guías del ILROG^{39,40} recomiendan dosis de 35 a 40 Gy para lesiones < 5 cm y dosis de 40-50 Gy para lesiones ≥ 5 cm. El CTV ha de incluir el GTV con un margen de 0,5 a 3 cm en función de la localización y respetando estructuras anatómicas. En las NCCN versión 1. 2020, las dosis recomendadas son de 40-50 Gy a 1,8-2 Gy/fracción involved field.⁴¹

Recomendación

La radioterapia es el tratamiento de elección en el manejo del plasmocitoma solitario óseo. Hay que irradiar el área con margen afecto suficiente en función de la localización y respetando estructuras anatómicas. Se recomienda administrar dosis entre 40-50 Gy. En casos seleccionados (< 5 cm) se podría administrar una dosis no inferior a 35 Gy con esquema normofraccionado, a menos que interese acortar el tiempo de tratamiento por edad avanzada, comorbilidades, distancia, etc.

b.1.2. Plasmocitoma solitario extramedular

El plasmocitoma solitario extramedular (SEP) es una entidad aún menos frecuente, en la que las células clonales afectan tejidos blandos en ausencia de enfermedad sistémica detectable. En comparación con el plasmocitoma óseo, la evolución a mieloma múltiple es poco frecuente (10% a 30% a 10 años). Se localiza, en la mayoría de casos (80%), en el tracto respiratorio superior, cabeza y cuello.⁴²⁻⁴⁶ Los criterios definitorios (según el International Myeloma Working Group) son: tumor extramedular de células plasmáticas clonales, sin afectación de médula ósea y sin otras lesiones óseas a distancia ni afectación de otros órganos (ni anemia, ni hipercalcemia ni insuficiencia renal).⁴⁷ Los síntomas más frecuentes son los relacionados con la afectación local: masa nasal, obstrucción nasal, dolor y epis-taxis.⁴² La RM es de elección para las lesiones que afectan tejidos blandos y para los plasmocitomas localizados en el área de cabeza y cuello. La PET es necesaria para aclarar el alcance de la enfermedad extramedular y establecer si la lesión es única.⁴⁵

Tratamiento

El tratamiento de elección es la radioterapia, con un control local de entre el 80-100%.^{42,44} Hay que incluir el tumor primario con un margen de 0,5 a 3 cm.⁴⁸ La dosis que tiene que recibir el volumen blanco ha de ser de entre 40 y 50 Gy (mínimo 50 Gy en tumores mayores de 5 cm). Fraccionamiento: 1,8-2 Gy/sesión. Puede emplearse cirugía en caso de tumores pequeños y cuando suponga un riesgo aceptable de secuelas.^{43,49,50} El tratamiento con irradiación de los ganglios regionales es controvertido y no se recomienda excepto en casos de enfermedad bulky o cuando existe enfermedad ganglionar probada.⁴⁹ La recidiva regional puede rescatarse quirúrgicamente o con radioterapia y no aumenta el riesgo de progresión o mieloma.

Recomendación

La radioterapia es el tratamiento de elección del plasmocitoma solitario extramedular. Hay que irradiar el área afectada con un margen suficiente (0,5 a 3 cm) a dosis de 40 a 50 Gy.

b.2. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple

El tratamiento del mieloma se basa en combinaciones de agentes activos capaces de inducir una respuesta completa o parcial en la mayoría de pacientes, típicamente combinaciones de inhibidores del proteasoma con inmunomoduladores y corticoides y/o alquilantes y, más recientemente, anticuerpos monoclonales. Este tratamiento se denomina de inducción y tiene una duración limitada. En los pacientes con un estado general adecuado, la intensificación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ha demostrado mejorar la calidad de la respuesta obtenida con el tratamiento de inducción. Tras un tratamiento de inducción, seguido o no de intensificación, los pacientes en respuesta se benefician de un tratamiento continuado de mantenimiento, habitualmente con alguno de los fármacos empleados en la inducción y que sea factible administrar de forma prolongada. Los pacientes en recaída pueden beneficiarse de combinaciones similares, incorporando fármacos distintos a los que han fracasado en la línea o líneas previas de tratamiento.

b.2.1. Tratamiento de inducción en pacientes candidatos a trasplante autólogo

Los pacientes de nuevo diagnóstico, de edad hasta 65-70 años y sin comorbilidades graves, deben ser considerados candidatos a trasplante autólogo de acuerdo con la evidencia disponible. El tratamiento de inducción en estos pacientes debe ser el que presente una mejor relación entre eficacia, en términos de profundidad de respuesta, y toxicidad y que no incluya fármacos que puedan reducir la capacidad de movilización de progenitores.

La combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD) demostró superioridad en tres estudios fase III aleatorizados sobre los estándares previos de talidomida y dexametasona (estudio del grupo italiano GIMEMA [GIMEMA MM-BO 2005]⁵¹ y el Grupo Español de Mieloma [GEM]) o bortezomib y dexametasona (estudio del Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM)) y dispone de indicación por la EMA y precio reembolso en nuestro país. Las dosis y número de ciclos de tratamiento no son iguales en los tres estudios pivotaes, pero los mejores resultados en términos de respuesta tras la inducción parecen ser los del estudio del grupo GEM en el que se administraron 6 ciclos de inducción de 28 días de duración incluyendo en cada ciclo 4 dosis de bortezomib 1,3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11, 8 dosis de dexametasona (40 mg días 1-4, 9-12) y talidomida continua escalándola de 50 a 200 mg/día según tolerancia. El principal efecto indeseado que debe controlarse con el esquema VTD es la neuropatía periférica, que puede deberse tanto a bortezomib como a talidomida.

La combinación de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD) ha sido extensamente evaluada en pacientes candidatos o no a TPH⁵²⁻⁵⁴ y probablemente es tan eficaz como la anterior y menos tóxica. A pesar de ello, ningún estudio incluye una comparación directa con VTD.

Más recientemente, varios estudios fase II y III han evaluado el beneficio de añadir un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (daratumumab o isatuximab) a una combinación de inhibidor del proteasoma, inmunomodulador y dexametasona (VTD, VRD o KRd). De todos ellos, el único que ya ha publicado resultados es el estudio CASSIOPEIA, que compara el estándar VTD con VTD asociado a daratumumab.⁵⁵ Este estudio tiene un seguimiento corto todavía (18 meses), pero detecta una tasa superior de

respuestas completas estrictas (29% frente a 20%) y supervivencia libre de enfermedad (93% frente a 85%) a 18 meses (HR 0,47 [0,33-0,67], $p < 0,0001$). Este esquema ha obtenido la aprobación de la FDA y una opinión favorable de la EMA pero aún no ha sido evaluado por las autoridades estatales.

b.2.2. Intensificación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

La quimioterapia a altas dosis tiene como objetivo reducir aún más la enfermedad residual presente tras la inducción para alcanzar una respuesta de la mayor calidad posible.^{56,57} Independientemente de la inducción utilizada, la tasa de respuestas completas obtenidas tras la inducción y la profundidad de dichas respuestas aumentan tras el procedimiento.^{58,59}

Los estudios que han evaluado altas dosis de melfalán y TPH frente a estrategias alternativas de consolidación han demostrado de forma sistemática mejor SLP y SG en la rama de TPH.^{53,60-62} Melfalán (200 mg/m²) es el régimen de acondicionamiento estándar.⁶³⁻⁷⁰ La dosis de melfalán debe ajustarse en casos que presentan insuficiencia renal. Es recomendable obtener progenitores para dos procedimientos (> 4M CD 34/kg) en la movilización en previsión de un eventual segundo trasplante.

Trasplante en pacientes resistentes al tratamiento de inducción

En pacientes que no alcancen una respuesta parcial durante la inducción (enfermedad estable) debe valorarse de forma individualizada si hay que proceder de todas formas al TPH o iniciar un tratamiento de segunda línea. En pacientes con progresión franca durante la inducción está indicado un tratamiento alternativo de segunda línea. Si la respuesta al tratamiento de segunda línea es adecuada debe valorarse interrumpirlo y realizar el TPH en segunda línea.

Procedimientos alternativos de intensificación. Trasplante autólogo en tándem y tándem auto-alo

Existen datos indirectos y de ensayos clínicos no aleatorizados en favor de realizar dos procedimientos de TPH autólogo en pacientes de riesgo. Podrían beneficiarse de ello los pacientes de alto riesgo citogenético en los que la respuesta tras inducción y TPH se deba básicamente al beneficio del TPH, pero que aun así no alcanzan la respuesta completa tras el mismo. En atención al bajo nivel de evidencia del TPH en tándem pero dado el mal pronóstico de estos pacientes con un tratamiento estándar, se recomienda valorar la posibilidad de un TPH en tándem de forma individualizada en pacientes con las características descritas previamente.

La combinación de TPH autólogo y alotrasplante de intensidad reducida podría beneficiar a pacientes de muy alto riesgo tras respuesta al tratamiento estándar, aunque la evidencia es poco consistente en varios ensayos clínicos.⁷¹⁻⁷³ Debe valorarse la inducción seguida de TPH autólogo y alogénico de intensidad reducida en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. Estos pacientes no están representados en ninguno de los ensayos clínicos pivotaes comentados previamente y presentan un pronóstico infausto con un abordaje estándar (ver *anexo 3*).^{62,74-85}

b.2.2. Mantenimiento post-TPH

Tras una inducción óptima y un trasplante de progenitores, al menos el 50% de los pacientes siguen con enfermedad detectable por métodos de alta sensibilidad. El tratamiento de mantenimiento post-TPH ha demostrado eficacia en ensayos fase III aleatorizados frente a la abstención terapéutica. Diferentes tratamientos de mantenimiento empleados (interferón, glucocorticoides, talidomida o bortezomib) presentan un perfil de seguridad que dificulta su manejo a largo plazo y limita su beneficio terapéutico. El único fármaco aprobado como mantenimiento en nuestro país es lenalidomida.

Tres estudios randomizados fase 3 han analizado el papel del mantenimiento con lenalidomida post-TASPE.^{80,81,86} El objetivo primario de estos tres estudios fue la SLP y los tres demostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte con lenalidomida de mantenimiento vs placebo/observación. Además, el estudio más sólido demostró un aumento significativo de la SG.⁸¹ El beneficio en términos de SLE y SG se confirmó en un metaanálisis de los tres ensayos.⁸⁷

El inhibidor del proteasoma oral ixazomib también ha evidenciado eficacia como mantenimiento frente a placebo.⁸⁸ Presenta un perfil de toxicidad menor que bortezomib o carfilzomib y una posología más adecuada para el tratamiento prolongado, pero por el momento el mantenimiento con ixazomib no ha sido aprobado por la EMA.

También se encuentra pendiente de resultados el tratamiento de mantenimiento con daratumumab (EC CASSIOPEIA).

Recomendación

El grupo encargado de la elaboración de esta guía considera que, ante la existencia de combinaciones emergentes de toxicidad aceptable y eficacia al menos igual a la de los tratamientos aprobados, debe incluirse a los pacientes de nuevo diagnóstico en ensayos clínicos explorando inducciones y mantenimientos optimizados siempre que sea posible.

La combinación asistencial autorizada y reembolsada es bortezomib, talidomida y dexametasona (VTD). Grado de evidencia IA. Se recomiendan 6 ciclos de tratamiento según la pauta especificada en el apéndice.

El grupo de expertos también reconoce la combinación de BTZ/LEN/DEXA (VRD) como posiblemente menos tóxica y al menos tan eficaz como la anterior y la combinación de BTZ/TAL/DEXA/daratumumab (VTD-D) como probablemente más eficaz que la recomendada, por lo que la presente recomendación será revisada cuando existan condiciones de precio reembolso para las combinaciones mencionadas.

En pacientes que alcancen al menos una enfermedad estable tras la inducción, se realizará, si no hay contraindicación, un tratamiento de intensificación con melfalán a dosis altas (200 mg/m²) (nivel de evidencia IA) y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

El acondicionamiento con melfalán 200 mg/m² debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (nivel de evidencia IA). Se recomienda movilizar progenitores hemopoyéticos en cantidad suficiente para dos procedimientos (> 4M CD34/kg) (nivel de evidencia IIB).

Los pacientes en progresión durante la inducción no son candidatos a TPH en primera línea, pero debe valorarse el TPH en caso de respuesta al tratamiento de rescate. Los pacientes con enfermedad estable tras la inducción sí pueden beneficiarse del TPH (nivel de evidencia IIB), pero debe valorarse de forma individualizada esta opción frente a un tratamiento de segunda línea y TPH tras el mismo.

El TPH autogénico en tándem o el TPH autogénico seguido de TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida debe valorarse de forma individualizada en pacientes con las características de muy mal pronóstico descritas en el apartado anterior.

Se aconseja tratamiento de mantenimiento a iniciar tras la recuperación de cifras hemoperiféricas o a los 90-100 días del TPH en los pacientes en \geq RP post-TASPE. El tratamiento recomendado es lenalidomida 10 mg/día hasta progresión (nivel de evidencia IA).

Tabla 9. Estudios que avalúan el tratamiento de inducción inicial en pacientes con MM candidatos a auto-TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
89	Cavo <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2007	- Fase III, aleatorizado - Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH	480	- Exptal: borte/ tal/ dexta (VTD) x 3 ciclos. - Ctrl: tal/dexta x 3 ciclos Doble auto-TPH posterior		199	200				Análisis por ITT.
					Objetivos principales:						
					TR (RP + RC) pre-1º TPH:	92%	78,5%	13,5%	< 0,001		
					Tasa de RC pre-1º TPH:	21%	6%	15%	< 0,001		
					TR (≥ VGPR) pre-1º TPH:	61%	30%	31%	< 0,001		
					Objetivos secundarios:						
					SLP a 2 a:	90%	80%	10%	0,009		
Neuropatía perif. grado 3-4:	9%	2,5%	6,5%	0,005							
51	Actualización Cavo <i>et al.</i> (GIMEMA) <i>The Lancet</i> 2010	„	„	„		236	238				Análisis por ITT. Seguimiento de 36 meses.
					Objetivos principal:						
					TRC + nCR postinducción:	31%	11%		< 0,0001		
					Objetivos secundarios:						
					T RC + nCR post doble auto-TPH y consolidación	62%	45%		0,0002		
					TTP o recaída a 3 años	29%	39%		0,0061		
					PFS a 3 años:	68%	56%		0,0057		
					SG a 3 años	86%	84%		0,30		
EA grado 3-4:	56%	33%		< 0,0001							
59	Actualización Cavo <i>et al.</i> (GIMEMA) <i>Blood</i> 2012	„	321	„		160	161				Análisis por protocolo (incluye 321 pacientes).
					Objetivos principal:						
					TRC + nCR postinducción:	33,1%	13,7%		0,0001		
					Objetivos secundarios:						
					T RC + nCR post doble auto-TPH y consolidación	73,1%	60,9%		0,020		
					TTP o recaída a 3 años	39%	52%		0,040		
					PFS a 5 años:	62%	49%		0,042	0,69 [0,48-0,99]	
					SG a 3 años	90%	88%		0,395	0,72 [0,33-1,54]	
EA	16,2%	4,9%			0,001						

Tabla 9. Estudios que avalúan el tratamiento de inducción inicial en pacientes con MM candidatos a auto-TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
58	Rosñol <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2012	- Fase III, aleatorizado - Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH	386	- Br1: borte/tal/dexa (VTD) x 6 ciclos - Br2: VBMCP/VBAD x 4 borte x 2 ciclos - Ctr: tal/dexa x 6 ciclos Auto-TPH posterior		VTD: 130	Br1:126	Br2: 129				Análisis por ITT. Seguimiento de 35,2 meses.
					Objetivos principales:							
					TRC postinducción:	35%	14%	21%	0,001			
					Tasa de RC post auto-TPH:	29%	39%	6%	0,004	0,2		
					Objetivos principales:							
					PFS a 2 años	56,2 meses	28,2	35,3	0,01			
					SG a 4 años	74%	65%	70%	NS			
					EA gr 3-4:	14%	5%	9%	0,01	NS		
54	Rosñol 2019 <i>Blood</i>	„				Después de TPH	Después de consolidación					
					Respuesta parcial o mejor	372 (81,2)	369 (80,6)					
					Respuesta completa	202 (44,1)	230 (50,2)					
					Muy buena respuesta parcial	142 (31,0)	116 (25,3)					
					Respuesta parcial	28 (6,1)	23 (5,0)					
					Muy buena respuesta parcial o mejor	344 (75,1)	346 (75,5)					
					Enfermedad estable	6 (1,3)	1 (0,2)					
					Progresión de la enfermedad	4 (0,9)	1 (0,2)					
					No evaluable	76 (16,6)	87 (19,0)					

Tabla 9. Estudios que avalúan el tratamiento de inducción inicial en pacientes con MM candidatos a auto-TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
90	Moreau P <i>et al.</i> IFM <i>Blood</i> 2011	- Fase III, aleatorizado, abierto - Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH	199	-Exptal: VTD x 4 ciclos -Ctrl: VD x 4 ciclos Auto-TPH posterior		100	99				Mediana de seguimiento de 32 meses.
					Objetivo principal:						
					TRC postinducción:	13%	12%		0,74		
					Objetivos secundarios:						
					T R (RC + VGPR) postinducción	49%	36%		0,05		
					T R (RC + VGPR) post auto-TPH	74%	58%		0,02		
Neuropatía periférica G 3-4:	3%	11%		0,03							
91	Mai EK <i>et al.</i> <i>Leukemia</i> 2015	- Fase III, prospectivo, abierto - Randomizado	504	-Ctrl PAD - Exptal: VCD - Auto-TPH posterior -Consolidación con LENA		251					Estudio todavía en marcha. La consolidación y el mantenimiento con LENA se aleatorizaron a 2 a hasta RC.
					Objetivo principal:						
					≥ VGPR	37,0% (93)	34,3 (86%)		0,58		
					Objetivos secundarios:						
					≥ CR	8,4%(21)	4,4 % (11)		0,10		
					≥ PR	72,1% (181)	78,1% (196)		0,15		
92	Durie <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2017 SWOG S0777	- Fase III, prospectivo, abierto - Randomizado	525	-Ctrl RD -Exptal: VRD		242	229				
					Objetivo principal:						
					SLP (meses)	43 [39-52]	30 [25-39]		0,0018	0,712 IC 96% [0,560-0,906]	
					Objetivos secundarios:						
					SG	75	64		0,0125	0,709 95% IC [0,524-0,959]	
					TRG	72,7%	66,8%				
Seguridad	Eventos adversos más comunes: Hematológicos (≥ grado 3): anemia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia No hematológico (≥ grado 3) fatiga, neuropatía sensorial, hiperglucemia, trombosis o embolia, hipocalcemia, debilidad muscular, diarrea y deshidratación. Neurológicos (≥ grado 3) VRD vs RD (33% vs 11%; p < 0,0001).										

Tabla 9. Estudios que avalúan el tratamiento de inducción inicial en pacientes con MM candidatos a auto-TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
53	Attal <i>et al.</i> NEJM 2017	- Fase III, prospectivo, abierto - Randomizado	700	Inducción VRD (x 3 ciclos) y randomización consolidación: Ctrl melfalán + TPH VDR (x 2) -Exptal: VRD (x 5 c) -Lenalidomida 10 mg (a partir del 3r mes 15 mg opcional)	Objetivos principales:						
					SLP	36	50		P < 0,001	0,65 IC[0,53-0,80]	
					Objetivos secundarios:						
					SG a los 4 años	82%	81%		0,87	1,16[0,80-1,68]	
				EA	Eventos adversos grado 3 o 4 significativamente más comunes en el grupo de TPH que RVD: hematológicos (95% frente a 64%, P < 0,001), gastrointestinales (28% frente a 7%, P < 0,001) e infecciones (20% frente a 9%, P < 0,001).						
54	Rosiñol <i>et al.</i> 2019	- Fase III, prospectivo, abierto - Randomizado	458	VRD x 6 seguido de busulfán IV 9,6 mg/kg + melfalán 140 mg/m ² vs melfalán 200 mg/m ²	Objetivo principal: SLP. No se reporta por no estar suficientemente maduros los datos. Resto de resultados: la tasa de RC al final de la terapia de inducción fue del 33,4% (en el análisis estricto 26,2%) y la tasa de VGPR o mejor fue del 66,6%. Se observaron tasas similares en pacientes con citogenética de alto riesgo (tasa de RC, 34,8%; tasa de VGPR o mejor, 70,7%).						Datos de supervivencia inmaduros.
55	Moreau <i>et al.</i> CASSIOPEIA 2019	- Fase III, prospectivo, abierto - Randomizado	1.074	Parte 1: 4 ciclos pre-TPH y 2 post - Ctrl: VTD - Exptal: VTD-daratumumab Parte 2: - Observación vs mantenimiento		543	542				
					Objetivo principal:						
					Respuesta completa después de consolidación	157 (29%)	110 (20%)		0,0010	1,60	
					Objetivos secundarios:						
					SLP 18 meses	93% [90-95]	85% [81-88]		p < 0,0001	0,47 [0,33-0,67]	
SG	NA	NA			0,43 [0,23-0,80]						
EA	251 (47%)	81%		0,87	1,16[0,80-1,68]						

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; borte: bortezomib; dexa: dexametasona; tal: talidomida; VAD: vincristina/doxorubicina/dexa; VBCMP: vincristina/carmustina/ciclofosfamida/melfalán/prednisona; VBAD: vincristina/carmustina/doxorubicina/dexametasona; DCEP: dexa/ciclofosfamida/etopósido/platino; PAD: bortezomib + doxorubicina + dexametasona; VCD: bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona; LENA: lenalidomida; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; med: mediana; gr: grado; trat: tratamiento; postind: postinducción; mant: mantenimiento; TR: tasa de respuesta; RP: respuesta parcial; RC: respuesta completa; nRC: casi RC; VGRP: muy buena RP; RG: respuesta global; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTP: tiempo a la progresión; NS: no significativo; NA: no alcanzada; EA: efectos adversos; ITT: intención de tratamiento; sem: semana; m: mes; d: día; TP, tiempo a la progresión.

Tabla 10. Evaluación de la evidencia sobre la intensificación y el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones				
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)					
63	Moreau <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2002 IFM 9502	- Fase III, aleatorizado	282	VAD x 3 movilización acondicionamiento: - Exptal: melfalán 200 mg/m2. - Ctrl: melfalán 140 mg/m2 + TBI Mantenimiento con IFN en las dos ramas		142	140					Se aleatorizan el 70,7% de los pacientes inicialmente incluidos (n = 399). Grupos equilibrados. MM sintomático, < 65 a, candidatos a TPH, NTP. Med. seguimiento: grupo exptal 20 m, grupo ctrl 20,5 m.			
					Objetivos principales:										
					Tasa de RC post-TPH:	35%	29%	6%	0,41						
					TR (RC+VGPR) post-TPH:	55%	43%	12%	0,06						
					Objetivos secundarios:										
					SG (med, m):	NA	43								
					SG a 45 m:	65,8%	45,5%	20,3%	0,05						
					SLA (med, m):	20,5	21	0,5	0,6						
					Hospitalización post-TPH (med, d):	19	23	4	< 0,001						
					Días de ATB iv post-TPH (med):	8	11	3	< 0,001						
Mucositis grado 3-4:	30%	51%	21%	< 0,001											
93	Attal <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2003	- Fase III, aleatorizado	399	VAD x 3-4 movilización: - Exptal: auto-TPH x 2 - Ctrl: auto-TPH x 1 Mantenimiento con IFN en las dos ramas		200	199					Análisis por ITT. MM estadio DS II-III, < 65 a, NTP. Grupos equilibrados. - Grupo exptal: 78% llegan al 2º TPH. - Grupo ctrl: 85% se someten a auto-TPH. Med seguimiento: 75 m.			
					Objetivo principal:										
					TR (RC+VGPR) post-TPH:	50%	42%	8%	0,10						
					Objetivos secundarios:										
					SLA (med, m):	30	25	5	0,03	TPH tándem mejora significativamente la SG					
					SLA a 7a:	20%	10%	10%							
					SLR (med, m):	36	29	7	< 0,01						
					SLR a 7a:	23%	13%	10%							
					SG (med, m):	58	48	10	0,01						
					SG a 7a:	42%	21%	21%							
					Objetivos:										
					TR (RC+VGPR):	60%	40%	20%	0,0006	TPH tándem no mejora significativamente la SG					
					SLA (med, m):	46	33								
					SLA a 5a:	44%	25%								
					SLP (med, m):	46	33		0,001						
SLP a 5a:	45%	26%													
SG (med, m):	760	78		0,9											
SG a 5a:	64%	60%													

Tabla 10. Evaluación de la evidencia sobre la intensificación y el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
94	Palumbo <i>et al.</i> <i>NEJM</i> 2014	- Fase III, aleatorizado - Pacientes con MM estadio DS I-III, < 65 a, candidatos a TPH, no tratados previamente	273	Lenalidomida + dexta x 4 ciclos - Exptal: melf-PDN-len x 6 - Ctrl: melfalán 200/m2 x 2 ciclos + auto-TPH x 1	Objetivo principal: SLP (med. m) Objetivo secundario: SG 4 a	22,4 65,3%	43,0 81,6%	< 0,001 0,44 0,02 0,55	La consolidación con dosis altas de melfalán y posterior auto-TPH mejora la SLP y la SG en comparación con la terapia MPR	Grupos equilibrados. Med seguimiento 51,2 m. Segunda aleatorización mantenimiento: con lenalidomida o placebo.
64	Boccardo <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2013	- Fase III, aleatorizado - Pacientes con MM estadio DS I-III, < 65 a, candidatos a TPH, no tratados previamente	402	Lenalidomida + dexta a dosis bajas x 4 ciclos - Exptal: melf-PDN-len x 6 - Ctrl: melfalán 200/m ² + auto-TPH x 1	Objetivo principal: SLP (med. m) Objetivo secundario: SG-4 a	25 72%	39 70%	< 0,0002 1,66 0,71 1,08	La consolidación con dosis altas de melfalán y posterior auto-TPH mejora la SLP en comparación con la terapia MPR. No diferencias SG	Grupos equilibrados. Med. seguimiento 45 m. Segunda aleatorización mantenimiento: con lenalidomida o placebo.
64	Gay F <i>et al.</i> <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2013	-Fase III, aleatorizado - Pacientes con MM estadio DS I-III, < 65 a, candidatos a TPH, no tratados previamente	389	Lenalidomida + dexta a dosis bajas x 4 ciclos - Exptal: ciclof-dex-len x 6 - Ctrl: melfalán 200/m2 + auto-TPH x 1	Objetivo principal: SLP-2 años (%) Objetivo secundario: SG (%)	61 92%	72 88%	0,02 0,32	La consolidación con dosis altas de melfalán y posterior auto-TPH mejora la SLP en comparación con la terapia CDR. No diferencias SG	Grupos equilibrados. Med. seguimiento 27,4 m.
53	Attal <i>et al.</i> <i>NEJM</i> 2017	Ver tabla esquemas de inducción								

Exptal: experimental; ctrl: control; EC: ensayo clínico; MM: mieloma múltiple; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; VMCP: vincristina/melfalán/ciclofosfamida/prednisona; BVAP: vincristina/carmustina/doxorubicina/prednisona; VAD: vincristina/doxorubicina/dexta; TBI: irradiación corporal total; IFN: interferón; ATB: antibiótico; DS: sistema Durie y Salmon; TR: tasa de respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; VGRP: muy buena RP; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recaída; SLP: supervivencia libre de progresión; ES: significativo; NA: no alcanzado; trat: tratamiento; a: año; m: mes; d: día, NTP: no tratados previamente.

Tabla 11. Estudios que avalúan el mantenimiento después de TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)		RAR	p		HR (IC 95%)	
95	Attal <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2006 (IFM) 2	Fase III aleatorizado MM STM <6 5 sin trat previo	597	MAN: hasta progresión B1: placebo B2: pamidronato B3: talidomida 400 mg/d + pamidronato		Br1(200)	Br2 (196)		B3 (201)			SEG: Rama 1: 40 m (28-63). Rama 2: 39 m (29-64). Rama 3: 39 m (30-63).	
					Objetivo principal:								
					SLE 3 años	36%	37%	52%		P 0,009			
					Objetivo secundario:								
					SLR	38%	39%	51%		P 0,008			
	SG	77%	74%	87%		P 0,04							
96	HOVON-65 GMMG-HD4 Sonneveld. <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2012	Fase III aleatorizado MM STM < 65 sin trat previo	827	- Ctrol: I : VAD x 3 mob y melf 200 + auto-TPH. MAN Tal 50 mg/d x 2 años - Exptal: I: PAD x 3 MOB y melf 200 + auto-TPH MAN bz 1,3/m ² cada 2 sem x 2 años		413	414					- No randomizado del MAN. - Mediana seguimiento: 41 m. - Bz bien tolerado y aumenta TR post-TPH. - MM con citogenética alto riesgo: alo-TPH y no recibieron mantenimiento.	
					Objetivo principal:								
					SLP	35 m	28 m			0,002			
					Objetivos secundarios:								
					ORR	78%	54%						
					CR + VGPR	42%	14%						
	SG	61%	55%			0,77 [0,60-1,00]	0,77 [0,60-1,00]						
58	PETHEMA/GEM Rosñol <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2012	Fase III aleatorizado MM STM < 65 sin trat previo	386	MAN x 3 años: -Bz 1,3 mg/m ² ev + T 100 mg/d cada 3 m - Tal 100 mg/d INF alfa 3 MU/3 veces sem		VT (90)	T(89)	INF (87)				- Grupos equilibrados. Mediana seguimiento 24 meses.	
					Objetivo principal:								
					SLP	78%	63%	49%		0,01			
					Objetivos secundarios:								
					RC	23%	63%	49%	NS				
	SG	-	-	-	NS								

Tabla 11. Estudios que avalúan el mantenimiento después de TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
81	McCarthy <i>et al.</i> (CALGB 100104) <i>NEJM</i> 2012	Fase III aleatorizado	460	Inclusión después de auto-TPH: - Mantenimiento hasta progresión - Ctrol: placebo - Exptal: LEN 10 mg/d (incremento a 15 mg si lo tolera)	Objetivo principal:						- Mediana seguimiento 34 meses. - MM STM < 71 STP. Rama lona: mayor incidencia de segundas neoplasias
					TTP	46 m	27 m		< 0,001		
					Objetivos secundarios:						
					SLP a 3 años	66%	39%		< 0,001		
					SLA (m)	43	27				
SG a 3 años	88%	80%		0,03	0,62, 0,40 a 0,95						
97	Actualización a 91 meses				mediana TTP	57,3 m	28,9 m		p < 0,0001	HR = 0,57; 95% CI, 0,46-0,71	
					SG	113,8 m	84,1 m		P = 0,0004	HR = 0,60; 95% CI, 0,46-0,80	
98	Barlogie <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2008 (Arkansas Group)	Fase III aleatorizado	668	Mantenimiento: durante inducción-TPH-mantenimiento - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 400 mg/d	Objetivo principal:						MM STM < 65 STP
					SLP a 5 años	56%	45%		< 0,001		
					Objetivo secundario:						
					SG a 8 años	67%	65%		< 0,09		
99	Lokhorst HM) <i>Blood</i> 2010 (HOVON)	Fase III aleatorizado	556	Mantenimiento: - Ctrol: INF alfa - Exptal: talidomida 50 mg/d	Objetivo principal:						MM STM < 65 STP
					SLP media	43	22		< 0,001		
					Objetivo secundario:						
					SG media	73	60		0,77		
100	Morgan <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2012 (MRC UK)	Fase III aleatorizado	820	Mantenimiento: hasta progresión - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 100 mg/d	Objetivo principal:						MM STM < 65 STP HR 1,9. Esta cohorte forma parte de un estudio que evalúa otras terapias no-TPH.
						30	23				
					Objetivo secundario:						
					SG 3 años	75%	80%		0,26		
101	Spencer <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2009 (Australian Group)	Fase III aleatorizado	243	Mantenimiento: durante 12 meses - Ctrol: prednisona - Exptal: talidomida 200 mg/d + prednisona	Objetivo principal:						MM STM < 65 STP
					SLP a 3 años	42%	23%		< 0,001		
					Objetivo secundario:						
					SG a 3 años	86%	75%		0,004		
102	Stewart <i>et al.</i> <i>Blood</i> 2013 (Canadien NCIC)	Fase III aleatorizado	332	Mantenimiento: durante 4 años o progresión - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 200 mg/d + prednisona	Objetivo principal:						MM STM < 65 STP Mediana seguimiento 4,1 años.
					SLP a 4 años	32% (166 p)	14% (166 p)		0,0001	HR 0,56	
					Objetivo secundario:						
					SG a 4 años	68%	60%		0,004	HR 0,77	

Tabla 11. Estudios que avalúan el mantenimiento después de TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
86	Palumbo <i>et al.</i> <i>NEJM</i> 2014	Fase III aleatorizado	273	Después 1ª randomización trat. consolidación - Mantenimiento hasta progresión - Ctrl: placebo - Exptal: lenalidomida		126	125					MM STM <65 STP - Mediana seguimiento: 51,2 m. Trat. I: len + dexta. - 1º RANDO: trat. consolidación: melf-PDN-len x 6 y mel 200/m² x 2 ciclos + auto-TPH x1.
					Objetivo principal:							
					SLP a 4 años	41,9 m	21,6 m			< 0,001		
					Objetivos secundarios:							
				SG a 3 años	88%	79,2%		0,14				
103	Jackson GH <i>Lancet Oncology</i> 2019	- Fase III abierto de diseño adaptativo	1.971	- CTD o CRD o KCRD melfalán lenalidomida 25 mg/día (a partir del + 100) vs PBO		1.137	834				En la población global no se han observado diferencias en supervivencia. No se ha observado beneficio en el mantenimiento en pacientes no candidatos a TPH.	
					Objetivo principal:							
					SLP	39	20		< 0,0001	0,46 [0,41-0,53]		
					Objetivos secundarios:							
				SG mediana	66-NA	61- NA						
				SG a 3 años en candidatos a TPH	87,5 %	80,2 %		0,014	0,87 [0,73-1,05]			
88	Dimopoulos <i>Lancet</i> 2019 MA TOURMALINE-MM3	- Fase III doble ciego, controlado con placebo		TPH con MEL 200 randomización 3:2 ratio ixazomib oral o placebo, 1, 8, 15 c/28 d x 2 años		302	187				No se encontraron diferencias en calidad de vida.	
					Objetivo principal:							
					SLP (meses)	26,5 [23,7-33,8]	21,3 (18,0-24,7)		0,0023	0,72 [0,58-0,89]		
					Objetivos secundarios:							
				Profundidad en la respuesta	139 (46%)	60 (32%)						

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; DS: sistema Durie y Salmon; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TVP: trombosis venosa profunda; MP: melfalán/prednisona; MPT: MP/talidomida; VMP: MP/bortezomib; tal: talidomida; HBPM: heparina bajo peso molecular; HDT: tratamiento a dosis altas; TR: tasa de respuesta; RC: respuesta completa; nRC: casi RC; RP: respuesta parcial; VGRP: muy buena RP; S: supervivencia; SLA: S libre de acontecimiento; SG: S global; SLP: S libre de progresión; TTP: tiempo hasta la progresión; NA: no alcanzado; EA: efectos adversos; sem: semana; m: mes; a: año; gr: grado; SLA: supervivencia libre de acontecimientos. MOB: movilización; RANDO: randomización; MAN: mantenimiento; SEG: seguimiento; I : inducción; STP: sin tratamiento previo; CTD: ciclofosfamida/talidomida/dexametasona; CRD: ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona; KCRD : carfilzomib + lenalidomida + dexametasona.

b.2.3. Tratamiento de inducción de primera línea de los pacientes no candidatos a dosis altas de melfalán

El objetivo principal del tratamiento de inducción en los pacientes con MM no candidatos a trasplante es obtener la mejor respuesta posible. La guía se centra en las combinaciones evaluadas en EC fase III aleatorizados y correctamente diseñados para pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a TPH. Las ramas control de estos ensayos son habitualmente melfalán, prednisona y bortezomib como tratamiento con tres fármacos de duración limitada^{104,105} o lenalidomida y dexametasona como tratamiento continuo.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ La combinación aprobada melfalán/prednisona/lenalidomida (MPL)¹⁰⁹ no se usa habitualmente por su toxicidad hematológica ni tampoco se ha empleado como control para evaluar combinaciones posteriormente. Otras combinaciones como melfalán/prednisona/talidomida (MPT), bendamustina/prednisona, bortezomib/talidomida/prednisona, (BTP)^{110,111} o ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD) disponen de datos con un menor grado de evidencia y no se han considerado en la evaluación.

La asociación de melfalán/prednisona/bortezomib (MPV) con daratumumab (MPVD) ha sido evaluada en un único EC fase III correctamente diseñado^{112,113} en 706 pacientes de dos grupos bien equilibrados. El grupo control recibió nueve ciclos de MPV sin mantenimiento posterior y el grupo experimental recibió daratumumab durante los nueve ciclos de inducción para seguir después con daratumumab de mantenimiento como monoterapia. El ensayo consiguió su objetivo principal de detectar diferencias en SLP. Adicionalmente, tras un seguimiento de 40 meses se confirmaron también diferencias en supervivencia global¹¹² (ver tabla 12). La adición de daratumumab a MPV no incrementó las discontinuaciones del tratamiento por toxicidad comparado con VMP (6,6% de discontinuación con MPVD y 9,6% de discontinuación con MPV).

La asociación lenalidomida y dexametasona (EC FIRST) demostró su eficacia y es un estándar en los pacientes no candidatos a trasplante como tratamiento de primera línea, pero dos combinaciones triples han demostrado superioridad sobre lenalidomida y dexametasona en ensayos aleatorizados fase 3 en términos de SLP (objetivo principal) y SG.

El estudio SWOG SO777⁹² evaluó el estándar previo lenalidomida + dexametasona (RD) frente a RD con bortezomib durante la inducción (VRD). Ambos grupos recibieron posteriormente lenalidomida y dexametasona de mantenimiento. Se incluyeron 242 pacientes al grupo de VRD y 229 al grupo de RD. Con una mediana de seguimiento de 55 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 43 meses en el grupo VRD por 30 meses en el grupo RD (HR: 0,712; P = 0,0018). La supervivencia global (SG) fue de 75 meses en el grupo VRD por 64 meses en el grupo RD (HR: 0,709; P = 0,025). Desde el punto de vista de la seguridad, la neurotoxicidad por bortezomib fue el principal dato diferencial (grado 3 o superior al 33% frente al 11%; P = 0,0001). El estudio empleó bortezomib por vía endovenosa. Aunque dicho estudio se diseñó para pacientes sin intención de realizar un TPH autólogo en primera línea, no existía un límite inferior de edad en los criterios de inclusión. En ambos grupos, una proporción relevante de pacientes eran menores de 65 años y un tercio de pacientes fueron retirados del ensayo para TPH y censurados en el momento del TPH.

El ensayo clínico MAIA¹¹⁴ comparó RD (lenalidomida + dexametasona) con RD más daratumumab (DRD) en pacientes no candidatos a altas dosis de melfalán. El perfil de pacientes de este estudio es

más similar al del estudio ALCYONE con MPV-D ya que no incluyó pacientes potencialmente candidatos a TPH. En este caso la SLP en el grupo experimental aún no se ha alcanzado y es de 31,9 meses en el grupo que recibió RD (ver tabla).¹¹³

Otras combinaciones de un tercer fármaco asociado a lenalidomida y dexametasona no han reportado resultados (ixazomib) o bien han reportado resultados negativos (pembrolizumab, elotuzumab).

b.2.4. Tratamiento postinducción o mantenimiento de primera línea de los pacientes que no han recibido melfalán a dosis altas

Actualmente, todos los esquemas de tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a TPH contemplan tratamiento de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable después de la inducción. Así, el esquema de inducción VRD x 8 ciclos, incluye seguir posteriormente con lenalidomida. El esquema de inducción con D-VMP contempla hacer tratamiento de mantenimiento con dosis mensuales de daratumumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable al terminar los 9 ciclos de inducción de MPV y el esquema de inducción con DRD seguir con los tres fármacos de forma indefinida con dosis mensuales de daratumumab a partir del ciclo 6.

El grupo de trabajo encargado de la elaboración de esta guía considera que las combinaciones MPVD, VRD y DRD disponen del máximo grado de evidencia (IA) frente a estándares previos en el tratamiento de pacientes no candidatos a dosis altas de melfalán. Sin embargo, en el momento actual tan solo MPVD dispone de condiciones de precio reembolso en el SNS.

Recomendación

El grupo encargado de la elaboración de esta guía considera que, ante la existencia de combinaciones emergentes de toxicidad aceptable y eficacia al menos igual a la del tratamiento aprobado y reembolsado, debe incluirse a los pacientes de nuevo diagnóstico en ensayos clínicos explorando inducciones y mantenimientos optimizados siempre que sea posible.

La combinación asistencial disponible recomendada es melfalán, prednisona, bortezomib y daratumumab (MPVD). Se recomiendan 9 ciclos de tratamiento según la pauta especificada en el apéndice seguidos de mantenimiento con daratumumab.

También se considera que las combinaciones de bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRD) y de daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRD) tienen un nivel igual de evidencia, aunque sus condiciones de precio reembolso no han sido definidas todavía. Se revisará la recomendación actual en el momento en que estas dos últimas combinaciones puedan ser evaluadas frente a MPV-D con criterios de coste/beneficio.

*RD o VMP pueden ser alternativas válidas para pacientes que no sean candidatos a las combinaciones anteriores.

Tabla 12. Estudios que evalúan el tratamiento de inducción de primera línea en pacientes con MM no candidatos a TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
104, 105	San Miguel <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2008 / Dimopoulos <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2009 VISTA	- Fase III, abierto, aleatorizado - Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente	682	- Exptal: VMP oral c/6 sem x 9 - Ctrl: MP oral c/6 sem x 9		344	338					Análisis por ITT. Grupos bien equilibrados.
					Objetivo principal:							
					TTP (med, m):	24	16,6	7,4	< 0,001	0,48		
					Objetivos secundarios:							
					Tasa de RC:	30%	4%	26%	< 0,001			
					TR (RC + RP):	71%	35%	36%	< 0,001			
					SG a 3 a:	72%	59%	13%		0,61		
Tasa de EA graves:	46%	36%	10%									
115	Palumbo <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2012	- Fase III, abierto, aleatorizado - Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente	459	- Rama 1: MPR-R - Rama 2: MPR - Rama 3: MP		Br1: 152	Br2; 153	Br3: 154				Dosis LEN: 10 mg - Profilaxis TVP: AAS 75-100 mg/día. - MPR es más activo en pacientes de 65 a 75 a. - Datos de SG confusos por la opción de rescatar pacientes de rama 3 a recibir LD.
					Objetivo principal:							
					SLP (med, m):	31	14	13	< 0,001	0,49 rama 1 respecto a rama 2		
									< 0,001	0,4 rama 1 respecto a rama 3		
					Objetivos secundarios:							
					TR (VGPR o mejor)	33%	33%	12%				
					SG a 3 a:	70%	62%	66%	0,25	0,79 rama 1 respecto a rama 2		
									0,81	0,95 rama 1 respecto a rama 3		
					Tasa de EA graves (neutropenia Gr4)	35%	32%	8%				
					Tasa de tumores secundarios a 3 a	7%	7%	3%				
A tromboembólicos:	3%	3%	1%									

Tabla 12. Estudios que evalúan el tratamiento de inducción de primera línea en pacientes con MM no candidatos a TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)			
108	Benboubker <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2014 FIRST Trial Team	-Fase III, abierto, aleatorizado - Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente	1.623	- Rama 1: LDc - Rama 2: LD 18 ciclos - Rama 3: MPT	Objetivo principal:						Dexametasona 40 mg/semanal x 4 dosis. - Se requiere mayor seguimiento para asegurar que los pacientes con MM no candidatos a TPH se puedan beneficiar de tratamiento continuado.		
					SLP (med, m):	25,5	20,7	21,2	< 0,001	0,70 rama 1 respecto a rama 2			
									< 0,001	0,70 rama 1 respecto a rama 3			
					Objetivos secundarios:								
					SG a 4 a:	59%	56%	51%	p0,02 rama 1 respecto a rama 3; 0,13 rama 1 respecto a rama 2				
					TR (RP o mejor)	75%	73%	62%	< 0,001 rama 1 respecto a rama 2 y rama 1 respecto a rama 3				
					½ duración R(m)	35	22,1	22,3	< 0,001 rama 1 respecto a rama 2 y rama 1 respecto a rama 3				
					Tiempo hasta trat 2ª línea (m)	39,1	28,5	26,7	< 0,001 rama 1 respecto a rama 2 y rama 1 respecto a rama 3				
					SLP2 (m)	42,9		36,3	0,005	0,78			
					Infección Gr 3, 4:	29%	22%	17%					
					Tasa tumores secundarios	3%	6%	5%					
A. tromboembólicos	8%	6%	5%										
116	Mateos MV 2018; ALCYONE	-Fase III, abierto, aleatorizado -Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados	706	-Rama 1: VMP (n = 356) - Rama 2: VMP-daratumumab, seguido de daratumumab hasta progresión (n = 306)	Objetivo principal:						Daratumumab mejora supervivencia libre de progresión y aumenta negatividad EMR. Hazard ratio para progresión o muerte 0,50 (95% CI, 0,338 a 0,65, p < 0,001)		
					Supervivencia libre de progresión a 18 meses		71,6%	13	SLP HR 0,42 [0,34-0,51]; p < 0,0001				
					Objetivos secundarios:								
					Respuesta global		90,9%	73,9%					
					Mínima residual negativa		22,3%	6,2%					
Infecciones 3 o 4		23,1%	14,7%										

Tabla 12. Estudios que evalúan el tratamiento de inducción de primera línea en pacientes con MM no candidatos a TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/Observaciones																															
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)																														
112	Mateos MV 2020; ALCYONE	- Actualización del estudio ALCYONE Seguimiento de 40,1 meses	-	-	<p>Objetivo principal: SLP a 36 m. D-VMP = 50,7% (45, 1-55,9); VMP 18,5% (14, 4-23, 1). SLP mediana D-VMP = 36,4 meses (IC 95% 32,1-45,9) VMP 19,3 meses (18,0-20,4)</p> <p>Objetivos secundarios: SG a 36 m D-VMP 78,0% (IC 95% 73,2-82,0); VMP 67,9% (62,6-72,6), mediana NA en ambos grupos.</p> <p>EMRN D-VMP 28% vs VMP 7% (p < 0,0001) HR 0,60; 95% CI 0,46-0,80; p = 0,0003</p> <p>Efectos adversos graves: 132 (38%) pacientes en el grupo D-VMP y en 117 (33%) pacientes en el grupo VMP; la neumonía fue el más frecuente (33 [10%] pacientes en el grupo D-VMP y 12 [3%] en el grupo VMP). Durante el daratumumab en monoterapia, 30 (11%) de 278 pacientes en la D-VMP el grupo tenía infecciones de grado 3 o 4 (10 [4%] tenían grado 3 o 4 neumonía) y 60 (22%) tuvieron un evento adverso grave.</p>																																				
114	Facon T <i>et al.</i> <i>N Eng J Med</i> 2019 MAIA	- Fase III, abierto, aleatorizado - Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados	737	- Daratumumab, lenalidomida y dexametasona - Lenalidomida y dexametasona (control) Tratamiento hasta progresión o efectos secundarios inaceptables	<p>Objetivo principal:</p> <table border="1"> <tr> <td>Progresión o muerte a 28 meses</td> <td>26,4%</td> <td>38,8%</td> <td rowspan="2">Hazard ratio para progresión de la enfermedad o muerte: 0,56; 95% CI, 0,43 a 0,73; p < 0,001</td> </tr> </table> <p>Objetivos secundarios:</p> <table border="1"> <tr> <td>. Respuesta completa o mejor</td> <td>26,4%</td> <td>38,8%</td> <td rowspan="4"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>26,4%</td> <td>24,9%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>47,6%</td> <td>7,3%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>24,2%</td> <td>35,3%</td> </tr> <tr> <td>. Mínima residual negativa</td> <td>50,0%</td> <td>7,9%</td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td>. Efectos secundarios 3 o 4</td> <td>13,7%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>. Neutropenia</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>. Neumonía</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					Progresión o muerte a 28 meses	26,4%	38,8%	Hazard ratio para progresión de la enfermedad o muerte: 0,56; 95% CI, 0,43 a 0,73; p < 0,001	. Respuesta completa o mejor	26,4%	38,8%			26,4%	24,9%		47,6%	7,3%		24,2%	35,3%	. Mínima residual negativa	50,0%	7,9%		. Efectos secundarios 3 o 4	13,7%		. Neutropenia			. Neumonía				El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte es menor en los pacientes que reciben daratumumab. En el grupo de daratumumab se observa una mayor incidencia de neutropenia y neumonía.
Progresión o muerte a 28 meses	26,4%	38,8%	Hazard ratio para progresión de la enfermedad o muerte: 0,56; 95% CI, 0,43 a 0,73; p < 0,001																																						
. Respuesta completa o mejor	26,4%	38,8%																																							
	26,4%	24,9%																																							
	47,6%	7,3%																																							
	24,2%	35,3%																																							
. Mínima residual negativa	50,0%	7,9%																																							
. Efectos secundarios 3 o 4	13,7%																																								
. Neutropenia																																									
. Neumonía																																									
92	Durie BGM <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2017; 389(10068): 519-527	Tabla 7. Estudios que evalúan el tratamiento de inducción inicial en pacientes con MM candidatos a auto-TPH					La adición de bortezomib a RD mejora significativamente la supervivencia libre de progresión.																																		

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; DS: sistema Durie y Salmon; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TVP: trombosis venosa profunda; MP: melfalán/prednisona; MPT: MP/talidomida; VMP: MP/bortezomib; tal: talidomida; HBPM: heparina bajo peso molecular; HDT: tratamiento a dosis altas; TR: tasa de respuesta; RC: respuesta completa; nRC: casi RC; RP: respuesta parcial; VGRP: muy buena RP; S: supervivencia; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; SG: S global; SLP: S libre de progresión; TTP: tiempo hasta la progresión; NA: no alcanzado; EA: efectos adversos; sem: semana; m: mes; a: año; gr: grado; A: acontecimientos.

C. Tratamiento de segunda línea del mieloma en recaída o refractario

c.1. Introducción y definiciones

Un aspecto clave del tratamiento de la recaída es establecer el grado de sensibilidad o resistencia esperable a los fármacos empleados con anterioridad. Las siguientes definiciones del IMWG¹¹⁷ establecen las categorías de pacientes habitualmente empleadas en los ensayos clínicos:

- **Mieloma múltiple refractario:** enfermedad que no alcanza una respuesta menor o que progresa durante el tratamiento o en el plazo de 60 días después de haberlo interrumpido. Se pueden definir dos categorías distintas dentro del concepto de mieloma múltiple refractario: mieloma múltiple primariamente refractario y mieloma múltiple en recaída y refractario.
- **Mieloma múltiple primariamente refractario:** cuando no se ha presentado como mínimo una respuesta menor al tratamiento previo. Es importante distinguir al paciente que no ha conseguido nunca una respuesta menor pero que tampoco presenta criterios de progresión (non-responding, non-progressive) del que además de no presentar respuesta menor progresa con tratamiento (progressive).
- **Mieloma recidivado y refractario:** mieloma que había presentado como mínimo una respuesta menor en el curso de la línea terapéutica pero que progresa en el curso de ese mismo tratamiento o dentro de los 60 días posteriores a la interrupción.
- **Mieloma en recaída:** mieloma que recae o progresa sin cumplir criterios de MM refractario. Por consiguiente, MM que ha conseguido cuando menos una respuesta menor que se ha prolongado al menos 60 días después de completarse la línea terapéutica.

De forma similar a la primera línea, la recaída debe manejarse con un tratamiento combinado, en principio mantenido hasta progresión si no provoca toxicidad no manejable. Aunque es posible obtener algún tipo de respuesta con combinaciones o dosis distintas de fármacos a los que el paciente ya se ha mostrado refractario, la evidencia apoya el uso preferente de combinaciones con fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o al menos a los que no haya demostrado refractariedad.

c.2. Revisión de la evidencia

La rama control de los principales estudios pivotaes han sido las combinaciones de lenalidomida o bortezomib con dexametasona.

c.2.1. Progresión en el paciente libre de tratamiento y no expuesto o sensible a lenalidomida

En pacientes que han recibido un tratamiento de primera línea basado en bortezomib y limitado en el tiempo (sin mantenimiento) como MPV o inducción y TPH sin mantenimiento posterior, aportan la mayor evidencia de beneficio las combinaciones triples basadas en lenalidomida y dexametasona. Cuatro ensayos pivotaes evaluaron lenalidomida y dexametasona frente a la combinación de lenalidomida y dexametasona con un tercer fármaco: carfilzomib,^{118,119} ixazomib,¹²⁰⁻¹²² daratumumab^{123,124} y elotuzumab.¹²⁴ Los resultados de los ensayos se resumen en la tabla [X1].

Elotuzumab e ixazomib no disponen de precio reembolso en el país. Las combinaciones de daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRD) y carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRD) no han sido comparadas entre ellas. El perfil de toxicidad es posiblemente mejor para DRD, aunque en el momento actual DRD es reembolsado tan solo a partir de la tercera línea, por lo que KRD es el tratamiento recomendado en segunda línea.

c.2.2. Paciente en progresión durante el mantenimiento con lenalidomida

En pacientes refractarios a lenalidomida, los tratamientos más adecuados serían combinaciones basadas en fármacos alternativos, incluyendo anticuerpos anti-CD38, carfilzomib o bortezomib (en pacientes no expuestos o no resistentes y que no presenten toxicidad mayor en exposición previa al fármaco) y pomalidomida.

Varios ensayos pivotaes han comparado bortezomib y dexametasona frente a bortezomib y dexametasona con un tercer fármaco: daratumumab,^{123,124} pomalidomida¹²⁵ y panobinostat.^{126,127} Se excluyen por el momento de la presente evaluación los ensayos fase III de bortezomib y dexametasona con venetoclax (ensayo interrumpido por exceso de toxicidad en la rama experimental) o con selinexor (ensayo en marcha; selinexor no está disponible en nuestro país todavía).

En el momento de elaboración del presente documento, tan solo la combinación de bortezomib, dexametasona y daratumumab dispone de precio reembolso. La combinación con pomalidomida está todavía en evaluación y la combinación con panobinostat presenta un mal perfil de seguridad y no se aprobó su financiación. Por lo tanto, DVD es la combinación recomendada en segunda línea en pacientes que progresen o sean intolerantes a lenalidomida.

En pacientes que presenten refractariedad a lenalidomida y además refractariedad o intolerancia a bortezomib, las combinaciones anteriores tampoco son adecuadas. En este perfil de pacientes hay evidencia fase tres de las combinaciones carfilzomib-dexametasona y pomalidomida-dexametasona y evidencia fase 2 de daratumumab, opciones que se discuten en el apartado D. En el momento actual se han completado cuatro ensayos pivotaes comparando carfilzomib y dexametasona (KD) con daratu-

mumab o con isatuximab y pomalidomida y dexametasona (POM-DEX) con daratumumab o con isatuximab además de un ensayo fase II randomizado comparando POM-DEX con POM-DEX y elotuzumab. La presente guía se revisará y actualizará una vez se disponga de los resultados de estos ensayos y la evaluación correspondiente por las autoridades reguladoras.

c.3. Progresión resistente a daratumumab en pacientes no expuestos a lenalidomida

La combinación de melfalán, prednisona, bortezomib y daratumumab dispone de aprobación en primera línea para pacientes no candidatos a TPH. En situación de progresión bajo mantenimiento con daratumumab, la única combinación basada en lenalidomida disponible es carfilzomib, lenalidomida y dexametasona.

Recomendación

Se recomienda incluir en un ensayo clínico a los pacientes en situación de recaída siempre que sea posible.

Excepto en situaciones de toxicidad o comorbilidades específicas que contraindiquen algún fármaco, la elección del tratamiento de segunda línea de los pacientes con MM dependerá del tratamiento inicial y de la presencia o no de criterios de refractariedad a los fármacos recibidos previamente:

- En pacientes tratados en primera línea con bortezomib y sin tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (VTD y TPH o MPV) se recomienda el tratamiento con **carfilzomib, lenalidomida y dexametasona** (evidencia IA). Esta recomendación incluye a pacientes tratados en primera línea con MPV-daratumumab, a pesar de que el ensayo pivotal con KRD no incluía a pacientes refractarios a daratumumab. La combinación alternativa de daratumumab, lenalidomida y dexametasona tan solo dispone de precio reembolso a partir de la tercera línea.
- En pacientes en progresión durante lenalidomida de mantenimiento y sin exposición a bortezomib o sin criterios de refractariedad ni antecedentes de toxicidad excesiva a bortezomib se recomienda el tratamiento con daratumumab, bortezomib y dexametasona (evidencia IA), en espera de decisión de reembolso de la combinación PVD.
- En pacientes con criterios de refractariedad tanto a bortezomib como a lenalidomida, en el momento actual se recomienda carfilzomib y dexametasona (en espera de evidencia de los ensayos pivotaes de KD con daratumumab o isatuximab) (evidencia IA).

D. Tratamiento de tercera línea o posteriores

A partir de la tercera línea, se recomienda dar prioridad a la participación en ensayos clínicos a todo paciente no paliativo.

Las opciones de tratamiento en tercera línea o posterior pueden incluir alguna de las discutidas en el apartado C si no se dan criterios de refractariedad para ninguno de los fármacos de la combinación además de la combinación de daratumumab, lenalidomida y dexametasona en pacientes no refractarios a lenalidomida ni a daratumumab. En pacientes ya refractarios a lenalidomida y a bortezomib, en el momento actual se dispone de evidencia IA para las combinaciones carfilzomib y dexametasona,^{23,128-130} pomalidomida y dexametasona,¹³¹ así como de un estudio fase 2 para daratumumab en monoterapia.^{132,133}

Existen un número importante de combinaciones que añaden un tercer fármaco a los dobletes descritos y algunos de ellos ya han demostrado superioridad de la rama experimental sobre la rama control (carfilzomib y dexametasona con daratumumab o isatuximab, pomalidomida y dexametasona con elotuzumab, isatuximab o bortezomib). Estas opciones no se han evaluado por no disponer aún de la aprobación de las autoridades reguladoras, pero pueden obligar a modificar las recomendaciones de esta guía próximamente (ver tabla 13).

d.1. Pomalidomida-dexametasona

La combinación de pomalida y dexametasona (POM-DEX) ha sido evaluada frente a altas dosis de dexametasona (mm003, NIMBUS)^{121,131} y en un estudio no aleatorizado de extensión (mm010, STRATUS)¹³⁴ en pacientes expuestos y resistentes tanto a bortezomib como a lenalidomida. En el estudio fase III, un total de 302 pacientes fueron aleatorizados en una ratio 2:1. Los pacientes asignados a la rama de dexametasona podían cruzar a pomalidomida en el momento de la progresión. El esquema experimental consistía en ciclos de 28 días en los que la pomalidomida se administraba a dosis de 4 mg/24 horas por vía oral los días 1 a 21 del ciclo y la dexametasona a 40 mg o 20 mg, en función de la edad, en dosis única oral semanal. Con una mediana de seguimiento de 10 meses, la PFS del grupo experimental fue de cuatro meses por 1,9 en el grupo control (HR = 0,48 [IC95% 0,39-0,60]; p < 0,0001). La combinación también fue superior en tasa de RG y en SG, presentando toxicidad básicamente hematológica con pocos efectos adversos graves. No se observaron resultados inferiores en pacientes de edad avanzada ni en función de los tratamientos previos recibidos. El estudio de extensión confirmó los resultados en términos de eficacia y toxicidad. Por lo tanto, está indicado el tratamiento con POM-DEX en todo paciente no paliativo que ha recibido al menos dos líneas previas incluyendo bortezomib y lenalidomida y que no presente criterios de resistencia previa a pomalidomida.

En estudios fase II¹³⁵ se ha demostrado un posible beneficio de la adición de ciclofosfamida a POM-DEX y un estudio aleatorizado fase II demuestra superioridad en términos de respuesta y PFS de elotuzumab-POM-DEX sobre POM-DEX. Estas combinaciones NO están contempladas en la ficha técnica. Adicionalmente se han completado dos estudios pivotaes comparando POM-DEX con POM-DEX más daratumumab y POM-DEX más isatuximab. El segundo de ellos ya dispone de resultados positivos para la rama experimental, lo que obligará a revisar el presente apartado una vez evaluada la combinación por las autoridades reguladoras.

d.2. Carfilzomib y dexametasona

Un ensayo fase III pivotal¹³⁰ demostró la superioridad en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de carfilzomib-dexametasona (KD) sobre bortezomib y dexametasona. El ensayo incluía pacientes que habían recibido de una a tres líneas previas de tratamiento. Por lo tanto, existe evidencia para recomendar la combinación de carfilzomib a dosis de 56 mg/m² con dexametasona en pacientes en tercera línea, sin criterios de refractariedad a carfilzomib y sin criterios para recibir una combinación triple con bortezomib o con lenalidomida. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el estudio pivotal no incluía pacientes refractarios a bortezomib y la proporción de pacientes resistentes a lenalidomida era relativamente baja (35%), por lo que la validez externa de los resultados en el contexto actual es limitada.

d.3. Daratumumab

Daratumumab en monoterapia dispone de indicación para pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida a partir de la tercera línea, de acuerdo con los resultados de un ensayo fase II¹³² que demostró beneficio en términos de respuesta. La tasa de respuestas parciales o superiores fue del 29,2%, 95% CI 20,8-38,9 con una mediana de tiempo a la respuesta de un mes. La SLP fue de 3,7 meses (95% CI 2,8-4,6) en respondedores y la duración de la respuesta de 7,4 meses (95% CI 5,5 no estimable). A los 12 meses, la supervivencia global fue del 64,8% (95% CI 51,2-75,5) con una mediana de supervivencia de 17,5 meses (95% CI 13,7 no estimable). En el momento en que se diseñó el estudio se consideró que en el contexto de un paciente ya refractario a IMiD e inhibidor del proteasoma no existía una rama control adecuada. Daratumumab no se ha comparado en ningún ensayo con POM-DEX ni con KD. Adicionalmente, daratumumab forma parte de las combinaciones de elección en líneas previas de tratamiento. Puede valorarse el uso de daratumumab en monoterapia de forma excepcional en pacientes resistentes a lenalidomida y a bortezomib y no expuestos previamente a daratumumab (en caso contrario serían preferibles las opciones DRD o DVD, respectivamente) y cuando pomalidomida o carfilzomib no sean opciones adecuadas por resistencia o por toxicidad.

Otras alternativas

- Selinexor, belantamab mafodotin (existencia de usos extendidos) están pendientes de decisión de reembolso por toxicidad o refractariedad.
- El uso de daratumumab en monoterapia debe considerarse en pacientes no candidatos a combinaciones con lenalidomida ni bortezomib, ni candidatos a carfilzomib o pomalidomida por toxicidad o refractariedad.
- Daratumumab en monoterapia está catalogado actualmente como de uso provisional por el PHF del CatSalut. En caso de que se emitiera un acuerdo, se revisaría esta recomendación.

Recomendación

El grupo encargado de la redacción de la presente guía recomienda incluir en un ensayo clínico a los pacientes en tercera línea o posteriores siempre que sea posible. Si no existe ensayo clínico disponible o tratamiento de segunda línea adecuado, se recomienda:

- Considerar cualquiera de los tratamientos de segunda línea descritos previamente que incluyan daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRD) en el paciente que no sea refractario a ninguno de los fármacos de la combinación.
- Tratamiento con POM-DEX en todo paciente no paliativo que ha recibido al menos dos líneas previas incluyendo bortezomib y lenalidomida y que no presenta criterios de resistencia previa a pomalidomida (evidencia IA).
- Alternativamente, considerar carfilzomib y dexametasona en pacientes no candidatos a combinaciones con lenalidomida ni con bortezomib no expuestos a carfilzomib y en los que pomalidomida no sea una opción.

d.4. Opciones a considerar en situaciones específicas de recidiva y sin disponibilidad de ensayos clínicos

Con independencia del número de líneas previas, en pacientes que por su situación clínica o por las comorbilidades que presentan tan solo se consideren candidatos a tratamiento de control o a mejorar el control de síntomas, una opción bien contrastada que se puede utilizar es la combinación de ciclofosfamida 50 mg por vía oral de forma continua con dexametasona 4 mg o prednisona 50 mg por vía oral a días alternos. Esta combinación proporcionó una SG de 10 meses en pacientes en recaída a bortezomib, lenalidomida, alquilantes y antraciclinas y no fue inferior a carfilzomib en monoterapia.¹³⁶

Los pacientes con recaídas agresivas en forma de plasmocitomas (ver apartado de tratamiento radioterápico) deben recibir tratamiento con radioterapia asociada al tratamiento sistémico, al que es conveniente asociar pulsos de dexametasona si el paciente los tolera¹³⁷ o dexametasona a dosis más bajas en pacientes con peor tolerancia. Aunque el grado de evidencia es limitado, es frecuente emplear citostáticos clásicos tipo linfoma (combinaciones con doxorubicina o con cisplatino y epóxido) como citorreductores. No hay evidencia suficiente para una recomendación, pero son combinaciones que por su toxicidad y dudoso beneficio deben limitarse a pacientes sin respuesta a ninguno de los fármacos discutidos previamente, con enfermedad extramedular agresiva y como terapia puente a un tratamiento alternativo (CAR-T o alo-TPH)

- VBAD: vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona. El beneficio de la combinación se basa en la asociación de un alquilante alternativo a los más habituales (MEL y CY) con doxorubicina y dexametasona. El efecto de la vincristina es probablemente marginal, por lo que en pacientes con neuropatía o candidatos a recibir talidomida en una fase posterior de la enfermedad se recomienda suspender la vincristina. ¹³⁸⁻¹⁴⁰
- DT-PACE¹⁴¹ es una opción descrita de elevada eficacia, pero con una toxicidad importante por lo que solo se recomienda en pacientes catalogados sin opciones y candidatos a trasplante alogénico por edad, estado general y disponibilidad de donante, o como terapia puente a un ensayo con CAR-T o algún otro fármaco experimental. Se recomienda administrar un máximo de tres ciclos hasta alcanzar una respuesta suficiente para practicar un trasplante alogénico.
- Otros tratamientos. Una opción menos tóxica en pacientes en recaída con plasmocitomas y potencialmente sensibles a bortezomib es BZ + DOXO o BZ + DOXO + DEXA. ^{54,142}

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/Observaciones	
Tripletes basados en lenalidomida							
118	Stewart AK <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2015 (PX-171-009, ASPIRE)	Fase III Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	792	Carfilzomib con lenalidomida y dexametasona (grupo carfilzomib) o lenalidomida y dexametasona sola (grupo control)	Objetivo principal:	2ª línea	
					mSLP (meses en mediana)		26,3 vs 17,6 (HR 0,69; IC 95%, 0,57- 0,83; P < 0,0001)
					Objetivos secundarios:		
					TRG, % (IC 95%) (tasa de respuesta global)		87,1% (IC 95%,83,4-90,3) vs 66,7% (IC 95%, 61,8-71,3) (P < 0,001)
SG	NO ESTIMADA • En el momento del análisis, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos del estudio.						
143	Siegel DS <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol.</i> 2018	Actualización de PX-171-009, ASPIRE			Objetivo principal:	2ª línea	
					mSG (meses en mediana)		48,3 vs 40,4 (HR 0,794; IC 95%, 0,667-0,945); p = 0,0045
132	Lonial <i>et al.</i> 2016 <i>SIRIUS</i>	Fase II, de dos partes, aleatorizado, abierto, multicéntrico Pacientes refractarios a ≥ 3 líneas previas (incluye IP e IMiD) o refractarios a ambos IP e IMiD	124	Parte 1 (determinar la dosis a evaluar en partes sucesivas) Fase 1 (1:1) - Dara 8 mg/kg/4w - Dara 16 mg/kg: c/sem x 8 (C1-2) c/2 sem x 16 (C3-6) c/4 sem (C7 y suc) Fase 2: 16 mg/kg Parte 2: 16 mg/kg	Objetivo principal: ORR 29,2% (31) (RP +17% (18) MBRP + 9,4% (10) RC + RCr2,8% (3); tasa de beneficio clínico (ORR + RM) 34% (36) Objetivo secundario: tiempo a la respuesta (med, meses)1. Duración de la respuesta (med, meses) 7,4. SLP (med, meses) 3,7. SG a 12 meses 64,8%. SG (med, meses) 17,5. Anemia grado 3-4 24% (25). Neutropenia grado 3-4 12% (13). Trombopenia grado 3-4 19% (20). Fatiga grado 3-4 3% (3). Náuseas grado 3-4 - RRI grado 3 (ninguna G4) 5% (5)	(1 Mediana de 5 (2-14) líneas previas 82% > 3 líneas previas. 95% doble refractarios a IP e IMiD. 48% refractarios a carfilzomib. 63% refractarios a pomalidomida. 106 pacientes evaluados: pacientes a 16 mg/kg de las partes 1 y 2).	

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/Observaciones	
122	Moreau P <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2016 (TOURMALINE-MM1)	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	722	Ixazomib más lenalidomida más dexametasona vs lenalidomida más dexametasona (RD)	Objetivo principal:	2ª línea	
					mSLP (meses en mediana)		20,6 vs 14,7 (HR = 0,74; IC 95%, 0,59-0,94); p = 0,013
					*Mediana de seguimiento de 15 meses		
					mSLP (meses en mediana)		
					*Mediana de seguimiento de 23 meses		20,0 vs 15,9 (HR = 0,82; IC95%, 0,67-1,00; p = 0,054)
					Objetivos secundarios:		
mSG	No alcanzada (HR: 0,90, IC95%; 0,62-1,32; p = 0,586) *La mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis primario.						
TRG, % (IC 95%) (tasa de respuesta global)	78,3 (73,7 – 82,5) vs 71,5 (66,6 – 76,1) OR = 1,44 (1,03-2,03)						
134	Dimopoulos MA <i>N Engl J Med</i> 2016 POLLUX	Fase III Aleatorizado, multicéntrico, prospectivo	569	Daratumumab más lenalidomida más dexametasona vs (DRD) lenalidomida más dexametasona (RD)	Objetivo principal:	2L	
					mSLP (meses en mediana)		NA vs 18,4 (HR:0,37, IC95%, 0,27-0,52); < 0,0001
					Objetivos secundarios:		
					mSG		NA vs 20,27 (HR: 0,64, IC95%; 0,40-1,01); p = 0,0534
					TRG, % (IC 95%) (tasa de respuesta global)		92,9% (89,2-95,6) vs 76,4% (71-81,3) OR (IC95%): 4,6 (2,8-8,2); p < 0,0001
Tripletas basados en lenalidomida							
144	Palumbo <i>et al.</i> <i>NEJM</i> 2016	Fase 3 multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado	498	Daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona (E = 251) vs bortezomib-dexametasona (CR = 247)	Objetivo principal: daratumumab 60,7% IC del 95%, [51,2 - 69,0] CR = 26,9% IC 95% 17,1- 37,5]. Mediana SLP daratumumab (IC 95%, 12,3-NA) CR 7,2 IC 95%, [6,2 - 7,9]. RR a progresión o muerte daratumumab vs control, 0,39; IC 95% [0,28 a 0,53] P < 0,001, que cruzó el límite de parada preespecificado. Objetivos secundarios: la tasa de respuesta global fue del 82,9% en el grupo de daratumumab y 63,2% en el grupo control (P < 0,001); muy buena respuesta parcial o mejor (59,2% vs 29,1%, P < 0,001) y respuesta completa o mejor (19,2% vs. 9,0%, P = 0,001). Con tasas más altas de grado 3 o 4 adversas se observaron más eventos en el grupo de daratumumab que en el grupo control (76,1% vs 62,4%). EA G3-4 daratumumab/control fueron trombocitopenia (45,3% y 32,9%), anemia (14,4% y 16,0%) y neutropenia (12,8% y 4,2%).	2 líneas previas (media). Seguimiento 7,4 meses; 64% de los 295 planeados. Eventos para el análisis final.	
145	Spencer A 2018	Actualización media del seguimiento de 19,4 meses (rango: 0-27,7)	„	„	Objetivo principal: D-Vd SLP vs VD (mediana: 16,7 vs 7,1 meses); HR, 0,31; IC 95%, 0,24- 0,39; P < 0,0001, con tasas de SLP a 18 meses de 48,0% y 7,9%, respectivamente. Objetivos secundarios: ORR D-Vd vs Vd (83,8% vs 63,2%); P < 0,0001 [tabla 2]), (RC) (8,8% vs 2,6%), RC o mejor(28,8% vs 9,8%; P < 0,0001) y muy buena respuesta parcial o mejor (62,1% vs 29,1%; P < 0,0001.	2 líneas previas.	

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/ Observaciones
126	San Miguel JF 2014	Fase III aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	768	Panobinostat, bortezomib y dexametasona (E) Placebo, bortezomib y dexametasona (CR)	Objetivo principal: SLP significativamente mayor en el grupo de panobinostat que en el grupo de placebo (11,99 meses [IC 95% 10,33–12,94] frente a 8,08 meses [7,56–9,23]; riesgo relación [HR] 0,63, IC 95% 0,52–0,76; p < 0,0001).	2ª IJ
146	San Miguel JF 2016	Fase III aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	768	Panobinostat, bortezomib y dexametasona (E) Placebo, bortezomib y dexametasona (CR)	Objetivo principal: SLP Objetivos secundarios: SG 40,3 meses (IC 95% 35, 0–44, 8) para pacientes que recibieron panobinostat, bortezomib y dexametasona vs 35,8 meses (29, 0–40,6) para aquellos que recibieron placebo, bortezomib y dexametasona (HR 0,94, IC 95% 0,78–1,14; p = 0, 54).	2ª IJ
147	Richardson P 2019	Fase III aleatorizado, abierto	712	Pomalidomida, bortezomib y dexametasona (E) Bortezomib y dexametasona (CR)	Objetivo principal: SLP con pomalidomida, (mediana 11,20 meses [IC 95% 9,66–13,73]) vs sin (7,10 meses [5,88–8,48]; HR 0,61, IC 95% 0,49–0,77; p < 0,0001). Objetivos secundarios: los eventos adversos más comunes, hematológicos de grado 3 o 4, fueron neutropenia (116 [42%] casos entre 278 pacientes en el grupo de pomalidomida, bortezomib y dexametasona vs 23 [9%] casos entre 270 pacientes en el de bortezomib y el de dexametasona) y trombocitopenia (76 [27%] vs 79 [29%]).	Datos de SG no maduros.
Carfilzomib + dexa y tripletes basados en carfilzomib						

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/Observaciones					
130, 148, 129	Dimopoulos <i>et al.</i> 2017 <i>ENDEAVOR</i> Ludwig <i>et al.</i> 2017 Dimopoulos <i>et al.</i> 2019	Fase III, abierto, randomizado (1:1), controlado Pacientes han recibido entre 1 y 3 líneas previas consiguiendo ≥ RP a por lo menos un tratamiento previo)	929	Experimental: carfilzomib 56 mg/m ² d 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m ² d 1, 2 del C1) + dexta 20 mg d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Ciclos de 28 días Control: bortezomib (sc o iv) 1,3 mg/m ² d 1, 4, 8, 11 + dexta 20 mg d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Ciclos de 21 días	Objetivo principal:					Pacientes que han recibido entre 1 y 3 líneas previas (consiguiendo ≥ RP a al menos un tratamiento previo).	
					SLP (mediana, meses)		18,7	9,4	< 0,0001		0,53 [0,44-0,65]
					SLP por grupos edad (años)	< 65	NE	9,5			0,58 [0,436-0,774]
						65-74	15,6	9,5			0,528 [0,38-0,728]
						≥ 75	18,7	8,9			0,38 [0,227-0,647]
					SLP por CrCl (ml/min) ≥15 a < 50	≥15 a < 50	14,9	6,5			0,49 [0,32-0,757]
						50 a < 80	18,6	9,4			0,48 [0,351-0,652]
						≥ 80	NE	12,2			0,6 [0,434-0,827]
						Objetivos secundarios:					
					ORR (RC + RCc)		77% (356) 13% (58)	63% (290) 6% (29)	< 0,0001 0,0010		OR 2,03[1,52-2,72]
					ORR por grupos edad (años)	< 65	74%	61%			
						65-74	77,4%	65,6%			
						≥ 75	84,4%	59,1%			
					ORR por CrCl (ml/min)	≥ 15 a < 50	74,1%	49,5%			OR 2,92[1,56-5,46]
						50 a < 80	78,5%	69,5%			OR 1,60[0,99-2,57]
						≥ 80	76,7%	63%			OR 1,94[1,24-3,02]
					Duración de la respuesta (mediana, meses)		21,3	10,4			
							47,6	40	0,010		0,791[0,648-0,964]
					SG por CrCl (ml/min)	≥ 15 a < 50	42,1	23,7			0,66 [0,443-0,989]
						50 a < 80	42,5	32,8			0,83 [0,626-1,104]
≥ 80	NE	42,3		0,75 [0,554-1,009]							
Neuropatía perif grado 2-4	7% (32)	35% (159)	< 0,0001	OR 0,14 [0,09-0,21]							
Fallo cardíaco grado 3-4	6% (27)	2% (9)									
Fallo renal agudo grado 3-4	6% (26)	3% (15)									
Anemia grado 3-4	16% (76)	10% (46)									
Hipertensión grado 3-4	15% (67)	3% (15)									
Neumonía grado 3-4	9% (39)	9% (39)									
Fatiga grado 3-4	9% (41)	9% (43)									
Disnea grado 3-4	7% (31)	8% (35)									
Linfopenia grado 3-4	6% (29)	2% (9)									
Diarrea grado 3-4	6% (29)	9% (39)									
	4% (18)	2% (10)									

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

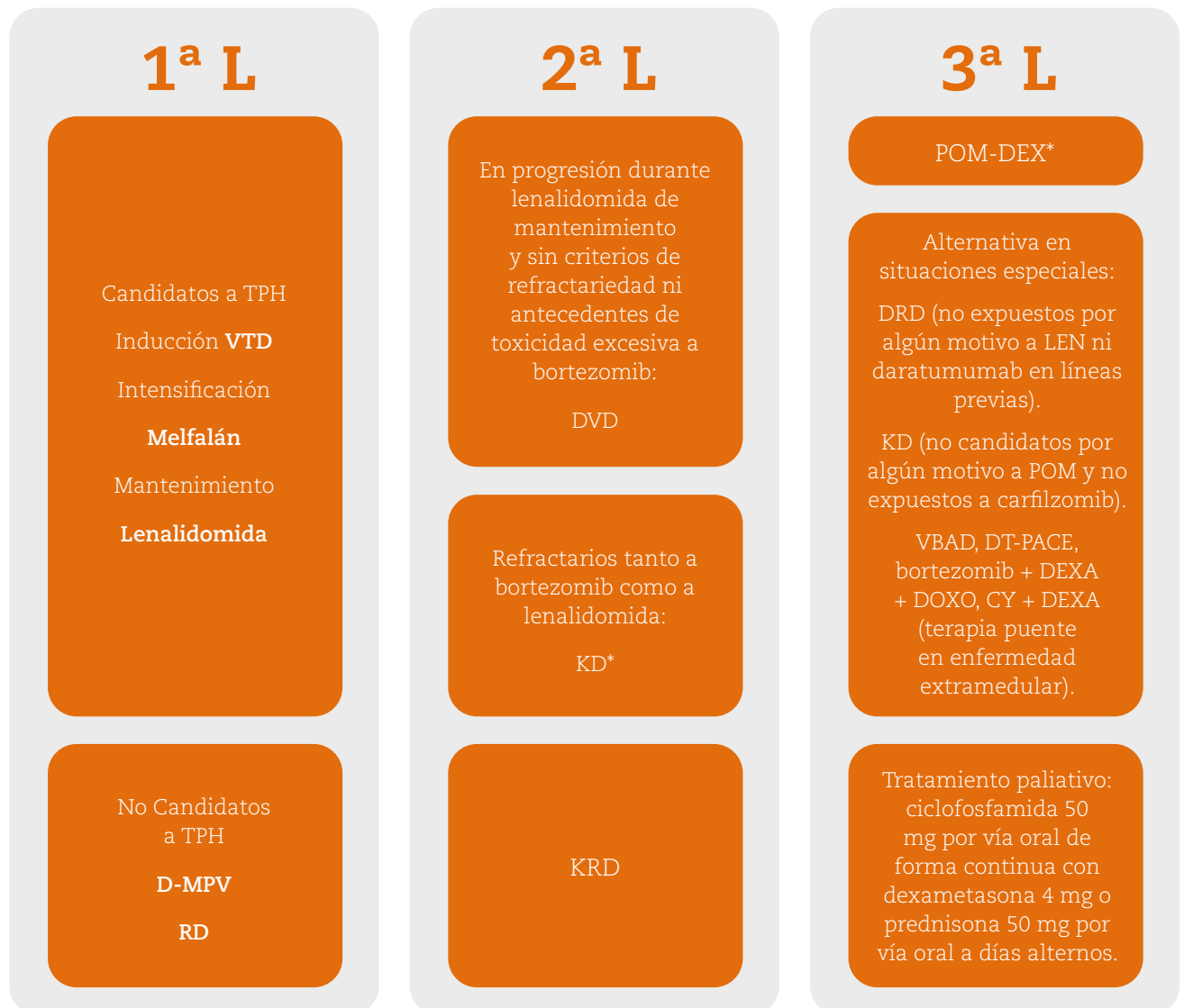
Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/Observaciones
Daratumumab en monoterapia						
133	Usmani <i>et al.</i> 2016	Update pooled analysis de 2 estudios: SIRIUS y GEN501 (parte 2 de estudio abierto, multicéntrico, FIH, fase 1/2, de pacientes en recaída o refractarios ≥ 2 líneas previas que incluye IP e IMiD)	148	Dara 16 mg/kg	Objetivo principal: ORR 31,1% (46) (RP + 17,6% (26) MBRP + 8,8% (13) RC + 2,7% (4) RCr 2% (3) Objetivos secundarios: tasa de beneficio clínico (ORR + MR) 37,2% (55); tiempo a la respuesta (med, meses) 0,95; duración de la respuesta (med, meses) 7,6; SLP (med, meses) 4 RP o mejor 15 MR/SD 3 PD/NE 0,9. SLP a 12 meses 21,6% SG (med, meses) 20,1 RP o mejor NE MR/SD 18,5 PD/NE 3,7 SG a 18 meses 56,5% a 24 meses 45%. Efectos adversos: anemia grado 3-4 17,6% (26). Neutropenia grado 3-4 10% (15). Trombopenia grado 3-4 14% (21). Fatiga grado 3-4 2% (3). Náuseas grado 3-4 - RRI grado 3-4 2,7% (4).	Población agrupada: Mediana de 5 (2-14) líneas previas. 76,4% > 3 líneas previas. 86,5% doble refractarios a IP e IMiD. 39,2% refractarios a carfilzomib. 55,4% refractarios a pomalidomida.
149	Usmani 2020	Update pooled analysis de 2 estudios: SIRIUS y GEN501 (Actualización de los estudios previos)	148	Dara 16 mg/kg	Objetivo principal: ORR 30,4% (IC 95% 23, 1-38, 5), MBRP 20 (14%) RC o mejor 7 (5%) Objetivos secundarios: SG mediana 20,5 meses (IC 95% 16,6-28, 1) SG 3 años 36,5% SG 36 meses 60,2% (43,9-73,2) SLP pacientes con respuesta parcial o mejor: SLP 36 meses: 19,6% (IC 95% 9, 0-33, 2), 19,6% a 24 meses (9,0-33,2) y 40,6% a los 12 meses (26,1-54,6) SG pacientes con respuesta parcial o mejor: mediana NA (IC 95% 29,2 - NE) SG mediana pacientes mínima respuesta o EE 18,5 meses (IC 95% 15,1-22,4) SG pacientes P o sin respuesta evaluable mediana 3,5 meses (IC 95% 1,5-6,6) SG 36 meses del 12,5% (3,1-28,7)	Seguimiento 36,6 meses.
Poma + dexta y tripletes basados en pomalidomida						
131	San Miguel <i>et al.</i> 2013	Fase III, aleatorizado 2:1, abierto.	455	Exptal pom 4 mg/d x 28 d c/28. Dexta 40 mg/sem (días 1, 8, 15, 22) de c/ ciclo Ctrl: dexta 40 mg/d, días 1-4, 9-12, 17-20 de c/ ciclo. Crossover a pom si hay progresión con dexta.	Objetivo principal: TTP (med, meses): 4 (302) 1,9 (153) < 0,001 0,48 [0,39-0,60] Objetivos secundarios: SG (med, meses): 12,7 8,1 < 0,0285 0,74 [0,56-0,97] Tasa de RG: 32% 11% 21% < 0,001 Duración de la respuesta (m): 7,5 5,1 < 0,031 Neutropenia grado 3-4: 48% 16% 67% 39% Trombocitopenia grado 3-4: 13% 8% Neumonía:	3 línea pacientes con MM en progresión después de alquilantes, lenalidomida y bortezomib. Tratamiento a progresión o toxicidad. Posibilidad de crossover. Grupos bien equilibrados. Análisis por ITT. > 90% de pacientes refractarios a lenalidomida.

Tabla 13. Estudios que evalúan el tratamiento a partir de segunda línea

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados parámetros de eficacia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validez/ Observaciones
150	Dimopoulos MA, <i>et al.</i> Blood 2016	Fase IIIb abierto brazo único	682	Pomalidomida 4 mg los días 1-21 de un ciclo de 28 días + dosis bajas de dexametasona de 40 mg (si tenían ≤ 75 años) o 20 mg (si tenían > 75 años) los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días.	Objetivo principal: seguridad medida por la incidencia de EA (tipo, frecuencia, gravedad y relación con los fármacos del estudio): entre los 676 pacientes tratados, los EA hematológicos de grado 3/4 notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (49,7%), anemia (33,0%) y trombocitopenia (24,1%; tabla 3). La incidencia de neutropenia febril grado 3/4 fue del 5,3%. Las infecciones fueron los EA no hematológicos de grado 3/4 más frecuentes (28,1%, incluido el 10,9% de los pacientes con neumonía de grado 3/4). Los resultados fueron similares independientemente de la edad. En un subanálisis en pacientes por edad (≤ 65 frente a > 65 años y ≤ 70 frente a > 70 años), los EA (TEAE) emergentes de tratamiento de grado 3/4 más frecuentes entre los grupos de edad fueron neutropenia (47% a 51%), anemia (32% a 34%), trombocitopenia (19% a 26%) e infecciones (31% a 37%). La SLP fue de 4,6 meses (IC del 95%: 3,9, 4,9) en la población de ITT. Tasa de respuesta global: 32,6% (IC 95%: 29,0, 36,2) con un 7,6% de pacientes logrando una respuesta parcial muy buena y un 0,6% de pacientes logrando una respuesta completa.	≥ 2 l previas
125	Paludo 2017	Estudio clínico prospectivo, no aleatorizado, multicéntrico, abierto, iniciado por el investigador, fase 1 y 2	50	Pomalidomida se administró por vía oral a una dosis de 4 mg al día los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. La dexametasona se administró por vía oral a una dosis de 40 mg al día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.	La mediana de seguimiento fue de 42 meses (rango 13-59). La tasa de respuesta objetiva para los 50 pacientes fue del 86% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 73-94), incluyendo SCR en 6 pacientes (12%), RC en 5 pacientes (10%), VGPR en 14 pacientes (28%) y RP en 18 pacientes (36%). Un paciente (2%) logró una respuesta mínima y 6 pacientes (12%) tenían enfermedad estable. Se produjeron toxicidades hematológicas de grado ≥ 3 en el 74% de los pacientes. Se observaron toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 en el 26% de los pacientes y fueron menos frecuentes que los AA hematológicos. Las toxicidades hematológicas de grado ≥ 3 de ocurrencia frecuente incluyeron neutropenia (70%), leucopenia (36%), linfopenia (20%), anemia (4%) y trombocitopenia (4%). La toxicidad no hematológica más frecuente fue la fatiga (notificada por el 72% de los pacientes), aunque la fatiga de grado ≥ 3 se notificó en solo 2 pacientes (4%).	2ª l J
151	Dimopoulos 2018	Fase II multicéntrico, aleatorizado, abierto	117	Elotuzumab + pomalidomida + dexametasona (E) vs pomalidomida + dexametasona (CR).	La mediana de supervivencia libre de progresión en la población general evaluada por el comité de revisión independiente fue de 10,3 meses (IC del 95%, 6,5 a no alcanzado) en el grupo de elotuzumab y 4,7 meses (IC del 95%, 2,8 a 7,6) en el grupo control. La razón de riesgo para la supervivencia libre de progresión fue de 0,51 (IC 95%, 0,32 a 0,82) a favor del grupo de elotuzumab. Se informaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 57% de los pacientes en el grupo de elotuzumab y en el 60% en el grupo de control. Los eventos más comunes fueron neutropenia (13% en el grupo de elotuzumab frente a 27% en el grupo control), anemia (10% frente a 20%) e hiperglucemia (8% frente a 7%). Se notificaron infecciones de cualquier grado en el 65% de los pacientes en cada uno de los dos grupos, con infecciones de grado 3 o 4 en el 13% de los pacientes en el grupo de elotuzumab y en el 22% en el grupo de control.	2ª l J
152	Attal M 2019	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto	307	Isatuximab 10 mg/kg más pomalidomida 4 mg más dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes mayores de 75 años) o pomalidomida 4 mg más dexametasona 40 mg.	SLP 11,5 meses (IC 95% 8,9-13,99) (E) vs 6,5 meses (4-5-8,3 (CR) 0,596, IC 95% 0,44-0,81; p = 0,001 Reacciones a la infusión (56 [38%] frente a 0), infecciones del tracto respiratorio superior (43 [28%] frente a 26 [17%]) y diarrea (39 [26%] frente a 29 [20%]). Se informaron eventos adversos con un desenlace fatal en 12 pacientes (8%) en el grupo de isatuximab-pomalidomida-dexametasona y 14 (9%) en el grupo de pomalidomida-dexametasona. Se informaron muertes por eventos adversos relacionados con el tratamiento en un paciente (< 1%) en el grupo de isatuximab-pomalidomida-dexametasona (sepsis) y dos (1%) en el grupo de pomalidomida-dexametasona (neumonía e infección del tracto urinario).	

Sobre la base de estas premisas, y de acuerdo con el análisis de la evidencia, en el seno del grupo de trabajo se recomienda el algoritmo terapéutico siguiente:

Figura 1. Algoritmo de tratamiento



(*) Hay evidencia nivel I de que **KD** es inferior a tratamientos triples basados en **KD**, como **KD** y lenalidomida o **KD** y daratumumab. En pacientes que no han recibido mantenimiento con lenalidomida o lo han interrumpido precozmente se recomienda **LENA-KD**. **KD** y daratumumab no disponen de precio reembolso en el momento actual, pero se evaluarán como sustitutos de **KD** en este algoritmo cuando estén disponibles.

(**) Hay evidencia nivel I de superioridad para las combinaciones **POM-DEX + bortezomib** o **POM-DEX + isatuximab**, aunque no disponen todavía de dictamen nacional ni precio reembolso. En el momento en que se encuentren disponibles se evaluarán como potenciales sustitutos de **POM-DEX** en el presente algoritmo.

E. Tratamientos complementarios

e.1. Radioterapia del dolor y la compresión medular

La radioterapia se emplea para el tratamiento de los síntomas y las complicaciones secundarias a las lesiones óseas.¹⁵³ La radioterapia con intención paliativa es necesaria en un 38% de los pacientes con mieloma en algún momento de la evolución de su enfermedad.¹⁵⁴ La radioterapia se ha demostrado capaz de conseguir un beneficio analgésico y una mejora de los síntomas neurológicos, promover la recalcificación ósea e impactar en la situación funcional y la calidad de vida del paciente con mieloma. Las indicaciones de la radioterapia paliativa o complementaria son el tratamiento de lesiones óseas sintomáticas sin control adecuado del dolor con tratamiento médico y las lesiones óseas con riesgo de fractura o compresión medular. En este último caso puede ser necesario combinar el tratamiento con cirugía estabilizadora o vertebroplastia.

La dosis y el fraccionamiento deben decidirse de forma individualizada en función de las condiciones generales del paciente y la situación evolutiva de su enfermedad. Se pueden plantear desde dosis únicas de 8-10 Gy en pacientes con enfermedades muy avanzadas hasta esquemas normofraccionados con dosis de 30-40 Gy en pacientes con lesiones sintomáticas y voluminosas y/o riesgo de fractura. Varias series retrospectivas¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ dan cifras de control del dolor en un 80-95% de los casos (bien sea completo o parcial). No existe acuerdo total en cuanto al beneficio analgésico entre restringir las dosis (8-10 Gy) y el volumen de tratamiento cuando el objetivo del tratamiento es únicamente el antiálgico^{159,39} o dosis normofraccionadas de 20-30Gy.^{158,160} Por lo tanto, cuando el objetivo es exclusivamente el control del dolor, la pauta más adecuada suele ser la dosis única de 8 Gy.

La compresión del cordón medular (CM) es una complicación neurológica habitual en los pacientes con lesiones óseas vertebrales por mieloma.¹⁶¹ El pronóstico de los pacientes con compresión medular relacionada con mieloma o linfoma es mejor que el de otras neoplasias, con supervivencias del 85% a los 6 meses frente a un 25%, por ejemplo, en el cáncer de pulmón.^{162,163,80} Los tratamientos con 30 Gy en 10 fracciones, 37 Gy en 15 fracciones o 40 Gy en 20 fracciones parecen garantizar mejor control local y mejoría funcional a los 6 y 12 meses frente a los denominados esquemas cortos (dosis única de 8 Gy o 20 Gy en 5 fracciones de 4Gy).¹⁶⁵ En cambio, no se observan diferencias al comparar dosis de 30 Gy con dosis mayores, por lo que los autores recomiendan el esquema de 30 Gy en dos semanas para los pacientes con mieloma y pronóstico de vida superior a 6 meses.

Recomendación

La radioterapia es un tratamiento efectivo en el control del dolor y las complicaciones causados por lesiones óseas de mieloma.

Las dosis y el esquema de fraccionamiento se decidirán de forma individualizada en función del estado del paciente, la situación de la enfermedad y el riesgo de fractura. Así pues, se puede optar por esquemas hipofraccionados de 8-20 Gy en los casos más desfavorables hasta esquemas de 30 Gy normofraccionados en los de mejor pronóstico.

En el tratamiento de la compresión medular también se deberá individualizar el tratamiento, siendo preferibles los esquemas cortos de radioterapia en pacientes con mal pronóstico a corto plazo y los esquemas largos (preferiblemente 30 Gy en 2 semanas) en pacientes con estado ambulatorio conservado y una sobrevida esperada de más de 6 meses.

e.2. Insuficiencia renal e hipercalcemia

La insuficiencia renal (IR) moderada o grave está presente en el momento del diagnóstico en un 20% de los pacientes con MM¹⁶⁶ y en un 25% en el curso posterior de la enfermedad.^{137,166,167} La excreción de proteinuria de cadenas ligeras abundante se correlaciona con el riesgo de depósito tubular de proteína e insuficiencia renal. La hipercalcemia es otro factor que empeora la función renal. La afectación renal se asocia a un mayor riesgo de complicaciones precoces y un pronóstico peor en términos de SG (216-220). La IR es reversible en función de la gravedad, el tiempo desde la instauración, la proteinuria BJ y la presencia de desencadenantes reversibles como infecciones, fármacos nefrotóxicos o hipercalcemia.

La combinación de hipercalcemia > 11,5 mg/dl o 2,88 μmol/l y proteinuria < 2 g/24 h define una IR habitualmente reversible.^{137,166} Más del 50% de pacientes con estos factores logran una función renal normal durante los tres primeros meses de tratamiento. Los fármacos que han demostrado más evidencia en la reducción rápida de la proteinuria y, por lo tanto, potencialmente más útiles para revertir la insuficiencia renal son la dexametasona en dosis altas y el bortezomib.^{137,139,168,169} Una medida a tomar es la hidratación abundante, hasta 150 ml/h de sueros isotónicos¹⁶⁹ excepto en casos con IR oligúrica de más de 24 horas^{168,170-172} (en la que habría que valorar la posibilidad de diálisis) o en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave. La alcalinización podría ser beneficiosa, aunque el grado de evidencia de la misma es limitado.^{75,170-177} Es importante corregir la hipercalcemia en todos los casos.¹⁷⁸

En pacientes con insuficiencia renal severa e importante carga de cadenas ligeras circulantes podría plantearse el uso de diferentes técnicas de depuración de cadenas ligeras como las membranas de diálisis de high cut-off (HCO) o filtros de adsorción de polimetilmetacrilato más económicos y que pueden ayudar a reducir la carga tumoral si se utilizan junto con la instauración precoz de tratamiento para el mieloma.¹⁷⁹⁻¹⁸¹

La hipercalcemia se define como aquella situación clínica que cursa con calcio sérico corregido (calcio corregido = calcio medido - [proteínas totales g/dl x 0,676] + 4,87) > 11,5 mg/dl (2,88 mmol/l) (tabla 4).

El 10% de los casos de MM sin IR se presentan con hipercalcemia, mientras que en el caso de pacientes con IR, este porcentaje aumenta hasta el 60%.^{171,182,183} Aparte de la hidratación adecuada, el tratamiento recomendado de la hipercalcemia moderada o severa (calcio sérico corregido > 3,0 mmol/l o 12 mg/dl) asociada al MM consiste en diuréticos (mantener diuresis > 2,5 l/24 h), corticoides (dexametasona 20-40 mg/24 h o hidrocortisona 100 mg/ 8-12h) y bifosfonatos. Zoledronato en dosis única de 4 mg es el que ha demostrado mayor eficacia. Son medidas adicionales importantes evitar la administración de fármacos nefrotóxicos, particularmente AINE,⁷⁵ contrastes radiológicos y antibióticos (aminoglucósidos principalmente), y tratar las infecciones de manera precoz con fármacos no nefrotóxicos.

Las situaciones de IR severa oligúrica (50% de los casos con IR), en las que hay sobrecarga de líquidos, hipercaliemia o uremia, requieren tratamiento de diálisis. La diálisis es compatible con el tratamiento estándar del mieloma, pero requiere ajustes en las dosis de melfalán y lenalidomida. Los pacientes con MM en diálisis tienen una SG mediana de 20 meses y el 25% de ellos llega a SG > 3 años con buena calidad de vida. La SG mediana ha mejorado a lo largo de los últimos 20 años.^{168,170,182,184-186}

El recambio plasmático no se ha relacionado con mejor SG¹⁸⁷ y en estudios practicados en pacientes con tratamientos actuales de mieloma tampoco se ha correlacionado con una reducción superior del componente monoclonal,^{180,188-190} por lo que la presente guía no lo recomienda.

e.3. Enfermedad ósea y administración de bifosfonatos

Se recomienda administrar ácido zoledrónico 4 mg, en 15 minutos, cada 3-4 semanas, dado que consigue una reducción significativa de los eventos óseos y una mejora de la supervivencia global por la sinergia con el tratamiento antitumoral,^{15,161,191-198} o pamidronato 90 mg vía intravenosa, en un mínimo de 2 h, en los pacientes con MM activo con o sin evidencia (por radiografía simple o imagen) de destrucción lítica del hueso o de fractura compresiva de la espina dorsal por osteopenia.^{199,200}

No hay evidencia de beneficio en el uso bifosfonatos en el mieloma quiescente.¹⁵⁹

Se recomienda mantener el tratamiento con bifosfonatos durante un máximo de 2 años. No se recomienda exceder este periodo por el riesgo de aparición de complicaciones (IR o ONM).^{153,201-207} Se puede aumentar el intervalo de administración cada 3 meses en pacientes con MM no activo o en tratamiento de mantenimiento.²⁰⁰

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable que el paciente se someta a una revisión odontológica. Durante el tratamiento es importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar procedimientos invasivos (extracciones) a fin de prevenir la osteonecrosis de mandíbula. No existe consenso respecto a cuanto tiempo debe permanecer el paciente sin bifosfonato previamente a un procedimiento dentario invasivo, pero se recomienda interrumpir el tratamiento con bifosfonatos desde 3 meses antes hasta 3 meses después de la extracción dental.²⁰⁸ En caso de aparición de osteonecrosis se debe suspender su uso definitivamente.

Hay que considerar la administración de denosumab en pacientes con IR.²⁰⁹ El denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2) humano que se une con gran afinidad y especificidad al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL).

Denosumab ha demostrado no inferioridad vs ácido zoledrónico en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en un estudio randomizado, doble ciego, fase III, en el que se incluyeron pacientes (n = 1.718) con MM de nuevo diagnóstico y se aleatorizaron 1:1 a recibir denosumab 120 mg cada 4 semanas por vía subcutánea vs ácido zoledrónico 4 mg cada 4 semanas por vía intravenosa. Se observaron menos efectos adversos relacionados con la toxicidad renal en el grupo tratado con denosumab.

e.4. Profilaxis de la infección en el mieloma múltiple

La infección es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM. El aumento de la susceptibilidad a la infección del paciente con mieloma es el resultado de la interacción entre los tratamientos antineoplásicos, la edad y las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

La inmunodeficiencia que acompaña al mieloma afecta a diferentes ramas del sistema inmunitario y ocasiona mal funcionamiento de las células B manifestado con hipogammaglobulinemia y anomalías numéricas así como de la función de las células dendríticas y de las células T.²¹⁰

Aunque no se conoce claramente cuál es el mecanismo más relevante por el cual los pacientes con MM presentan un riesgo aumentado de infección, la hipogammaglobulinemia policlonal ha sido clásicamente asociada a la infección por gérmenes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) i bacilos gramnegativos.²¹¹

Otros factores que pueden contribuir a la infección del paciente con MM son la insuficiencia renal (IR), el compromiso respiratorio favorecido por el aplastamiento de vértebras torácicas o por el tratamiento con opiáceos, el daño de la mucosa del tubo digestivo causado por el tratamiento y el uso de corticoides y la neutropenia inducida por los citostáticos. El riesgo de infección es superior durante los primeros 2-4 meses de tratamiento,^{212,213} con cuadros de neumonía y bacteriemia causados típicamente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.²¹⁴ Se consideran pacientes con alto riesgo de infección aquellos que presentan MM en tratamiento y alguno de los factores siguientes: historia previa de infecciones de repetición, IR e hipogammaglobulinemia severa o en tratamiento con regímenes que contienen corticoides.²¹⁵⁻²¹⁷

Como en otras patologías hematológicas, el uso de antibioterapia infecciosa profiláctica es controvertido, pero puede ser especialmente beneficioso iniciarlo durante los 2-3 primeros meses de la terapia para mieloma en pacientes de alto riesgo de infección o en pacientes que reciban lenalidomida o pomalidomida.²¹⁸ Es de destacar el estudio multicéntrico fase 3,²¹⁹ doble ciego, aleatorizado en pacientes afectados de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a tratamiento a recibir placebo vs levofloxacino 500 mg/d oral como profilaxis de la infección durante las primeras 12 semanas del tratamiento. Dicho estudio concluye que la adición de levofloxacino como profilaxis durante las 12 primeras semanas de la terapia redujo significativamente los episodios febriles y la muerte en comparación con el placebo sin aumentar las complicaciones médicas derivadas de las infecciones. Se sugiere que levofloxacino se podría utilizar en profilaxis para pacientes con un nuevo diagnóstico de mieloma sometido a terapia antimieloma.

En el caso de pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores del proteasoma como bortezomib^{104,220-224} y carfizomib^{119,128} y pacientes que reciben tratamiento con daratumumab se recomienda profilaxis con aciclovir (800 mg/día), valaciclovir (500 mg/día) o famciclovir (500 mg/8 h). La tasa de infección por el virus

de la varicela zóster (VZV) en los brazos del daratumumab de los estudios pivotaes para mieloma recidivado/refractario oscila entre el 2% y el 5%.²⁴ Este hallazgo se explica probablemente por la inclusión de agentes inmunomoduladores, inhibidores de proteasomas y corticoides dentro de los regímenes de combinación evaluados en estos ensayos. La profilaxis contra el herpesvirus con aciclovir debe administrarse a pacientes seropositivos con VZV al menos una semana antes de comenzar la terapia con daratumumab y al menos 12 semanas después de su interrupción.²²⁰

La eficacia de la vacunación de los pacientes con MM contra los virus influenza A y B y *Streptococcus pneumoniae* es dudosa, pero se recomienda al menos en pacientes post-TPH y pacientes con infecciones recurrentes por gérmenes encapsulados. En pacientes con hipogammaglobulinemia hay evidencia de la necesidad de vacunación.^{225,226}

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia o inmunosupresores puede producirse durante el tratamiento o después de un tiempo prolongado de haberlo finalizado. Antes de iniciar la terapia se recomienda realizar un estudio serológico de cribado para VHB determinando HBsAg, anti-HBs y Ac anti-HBc.^{227,228} La AEMPS ha emitido una alerta de seguridad sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes tratados con daratumumab informando que los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de reactivación del VHB asociada a este fármaco es superior que con otros fármacos para tratar el mieloma. Según un comunicado del laboratorio fabricante, parece que también existe un riesgo incrementado de reactivación del VHB con el tratamiento con carfilzomib tras el seguimiento de los diferentes ensayos clínicos con esta molécula.

En pacientes con HBsAg positivo o con HBs negativo y anticuerpos anti-HBc positivos se recomienda realizar una prueba de detección de ADN viral e instaurar profilaxis antiviral con un análogo de nucleótido (lamivudina o tenofovir/entecavir), empezando por lo menos una semana antes de iniciar el tratamiento antimieloma y manteniéndolo hasta 12 meses después de la finalización del mismo. Hay que suspender el tratamiento con daratumumab si se produce una reactivación del VHB e instaurar el tratamiento adecuado en cada caso. En caso de control de la reactivación del VHB, la reinstauración del tratamiento con daratumumab deberá discutirse con expertos en VHB.²²⁹

e.5. Profilaxis de las complicaciones trombóticas asociadas a talidomida, lenalidomida y pomalidomida

La asociación entre el cáncer y los episodios tromboembólicos venosos (ETV) está bien documentada. Concretamente, en los pacientes diagnosticados de MM la incidencia varía entre el 3-10%.^{230,231} Los fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) combinados con dexametasona se han asociado a una incidencia superior de fenómenos tromboembólicos respecto a la rama control hasta afectar a más del 20% de pacientes.²³²⁻²³⁷ En estudios posteriores con profilaxis (incluyendo el ensayo pivotal de pomalidomida) esta incidencia se reduce drásticamente.²³⁸⁻²⁴⁰

No hay evidencia suficiente sobre cuál es la mejor profilaxis en estos pacientes, pero en todo caso el uso de anticoagulantes orales antivitamina K es problemático, dado el riesgo de hemorragia, y los nuevos anticoagulantes orales no tienen indicación y no hay experiencia suficiente en pacientes con mieloma. En consecuencia, la heparina de bajo peso molecular se considera la opción más segura,

aunque los estudios en los que la profilaxis se ha efectuado con ácido acetilsalicílico también refieren datos aceptables en la tasa de eventos tromboembólicos.

En pacientes con cáncer, la mayoría de ETV aparecen dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico, por lo que sería razonable administrar profilaxis anticoagulante durante 4-6 meses. En pacientes sin factores de riesgo se considera seguro pasar a ácido acetilsalicílico después de los cuatro primeros ciclos.²⁴¹⁻²⁴⁶

La presencia de dos o más de los factores de riesgo siguientes se considera suficiente para desaconsejar el ácido acetilsalicílico y optar por la heparina de bajo peso molecular, de acuerdo con el documento de recomendaciones de Palumbo *et al.*⁹⁴

- Diagnóstico de MM.
- Hiperviscosidad.
- Historia previa de fenómenos tromboembólicos.
- Obesidad (índice de masa corporal > 30).
- Comorbilidades, en particular cardíaca, diabetes, insuficiencia renal y enfermedades antiinflamatorias.
- Antecedentes de trombofilia o patología concomitante asociada a trombofilia.
- Cirugía reciente (particularmente neurológica o ortopédica).
- Eritropoyetina, dosis altas de dexametasona, hormonoterapia, doxorubicina.

Aunque no se recomienda iniciar la anticoagulación con warfarina o derivados ni hay indicación para los nuevos anticoagulantes orales, en pacientes que ya estén recibiendo estos tratamientos previamente a causa de problemas cardíacos no sería aconsejable sustituir estas terapias por otro tipo de profilaxis.

En los pacientes que presentan un episodio tromboembólico durante el tratamiento farmacológico, el tratamiento de elección es la heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas durante toda la duración del tratamiento.

e.6. Manejo de la neuropatía periférica (NP)

Algunos pacientes con MM presentan una NP subclínica o clínica secundaria a comorbilidades (diabetes mellitus, síndrome del túnel carpiano y otros síndromes compresivos, insuficiencia renal crónica, déficit de vitamina B₁₂, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica).²⁴⁷⁻²⁵³ Bortezomib y talidomida son fármacos inductores de neuropatía periférica. Debe interrogarse de forma activa a los pacientes tratados con bortezomib o talidomida para diagnosticar precozmente la neuropatía. La única intervención realmente eficaz es la detección precoz con suspensión o reducción del fármaco causante según ficha técnica. El dolor neuropático suele responder mal a la analgesia convencional (ver *ICOPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del dolor oncológico*). La medida más eficaz es el refuerzo del tratamiento basal del dolor, que se puede potenciar con benzodiacepinas, amitriptilina, gabapentina o pregabalina, aunque la evidencia con cualquiera de estos fármacos es escasa.

El tratamiento tópico tiene una eficacia limitada.²⁵³ Se han empleado la crema de capsaicina al 0,075%, que actúa en los receptores de calor y del dolor del nervio periférico (TRPV1), el mentol, que actúa en

los receptores del frío (TRPV8) y puede ser útil en pacientes con disestesias de frío o calor,^{254,255} y la pomada al 5% de lidocaína para el dolor neuropático superficial (como el de la neuralgia postherpética), aplicada durante 12 horas, que consigue una mejoría en pocos días pero con un máximo de efectividad al cabo de 2-4 semanas.^{256,257}

e.7. Manejo de la anemia

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del MM. Hay que considerar la administración de FEE a los pacientes con MM en tratamiento antimieloma que presenten un nivel de Hb <10 g/dl y síntomas después de excluir otras causas de anemia. La indicación de tratamiento con FEE debe ir precedida de un estudio de anemias completo que permita descartar ferropenia u otros estados carenciales que podrían impedir una respuesta adecuada. Se debe evaluar individualmente el riesgo/beneficio en pacientes que presentan factores de riesgo de ETV como antecedente de trombosis, cirugía, inmovilización prolongada o tratamiento con fármacos inmunomoduladores. Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de Hb no superior a 11-12 g/dl.

e.8. Insuficiencia renal

Recomendaciones de tratamientos complementarios para el manejo del paciente con mieloma múltiple

Enfermedad ósea y administración de bifosfonatos

- Se recomienda administrar bifosfonatos (zoledronato o pamidronato) en una dosis mensual, durante un máximo de 2 años, a los pacientes con MM activo que requieran tratamiento sistémico con o sin evidencia (por radiografía simple o imagen) de destrucción lítica del hueso o fractura compresiva de la columna vertebral por osteopenia (nivel de evidencia IA).
- En los pacientes sin MM activo o en tratamiento de mantenimiento hay que considerar la reducción del intervalo de administración cada 3 meses.²⁰⁰
- En casos de recaída con afectación ósea muy importante debe valorarse el tratamiento adicional en el momento de la recaída, con vigilancia especial de la osteonecrosis mandibular.
- Se recomienda un examen de salud bucodental basal y monitorizar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

Hipercalcemia

- Se recomienda hidratación osteonecrosis de mandíbula.amb renal y se suspenderán siempre dos m
- La dosis de zoledronato recomendada en hipercalcemia.amb renal y se suspenderán siempre dos meses a la albúmina $\geq 12,0$ mg/dl o 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg.

Infección

- Se recomienda efectuar profilaxis antibiótica durante las 12 primeras semanas de tratamiento antimieloma en pacientes de nuevo diagnóstico. Una opción sería levofloxacino 500 mg/día.
- Se recomienda que los pacientes tratados con inhibidores del proteasoma (bortezomib y carfizomib) y daratumumab reciban profilaxis antivírica para prevenir la infección por VHS y VVZ.
- En pacientes tratados con daratumumab se recomienda iniciar profilaxis antiviral a todos los que presenten HBsAg positivo o bien HbsAg negativo y Ac anti-HBc positivo para evitar el riesgo de reactivación del virus.

Complicaciones trombóticas

- En los pacientes con MM en tratamiento con combinaciones que incluyan talidomida, lenalidomida o pomalidomida se recomienda:

Factores de riesgo	Recomendación
<p>Factores individuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad (IMC > 30). • Historia previa de fenómenos tromboembólicos. • Catéter venoso central o marcapasos. • Comorbilidades, en particular cardíaca, diabetes, IR e infección aguda o inmovilización. • Antecedentes de trombofilia o patología concomitante asociada a trombofilia. • Cirugía reciente (particularmente neurológica u ortopédica). • Eritropoyetina 	<p>Bajo riesgo: ningún factor de riesgo o solo un factor individual/riesgos relacionados con MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico 100-300 mg/d. <p>Alto riesgo: ≥ 2 factores individuales/riesgos relacionados con MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparinas de bajo peso molecular (dosis equivalentes a enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulación oral (INR 2-3).
<p>Factores de riesgo relacionados con el MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de MM <i>per se</i>. • Hiperviscosidad. 	
<p>Tratamiento MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) en combinación con: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis altas de dexametasona (≥ 480 mg por mes). • Doxorubicina. • Combinación con quimioterápicos. 	<p>Alto riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heparinas de bajo peso molecular (dosis equivalentes a enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulación oral (INR 2-3).

Neuropatía periférica

- Si un paciente presenta una disminución significativa en la escala NCI o datos de neuropatía periférica para el tratamiento antimieloma, debe ajustarse el tratamiento según ficha técnica.

Dosis de fármacos (adaptado de la guía NICE)

Anemia

Fármaco	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)
Amitriptilina	10	75
Pregabalina	150 (en 2 dosis)	600 (en 2 o 3 dosis)
Duloxetina	60	120
Tramadol	50-100	400
Gabapentina	600-900 (en 2 o 3 dosis)	3.600

- Considerar administrar FEE en los pacientes con MM en tratamiento antimieloma que presenten un nivel Hb <10 g/dl, después de excluir otras causas de anemia (A, 1b). Se debe ajustar la dosis de forma individualizada para mantener un nivel de Hb entre 11-12 g/dl.

F. Cuidados y soporte en el mieloma múltiple

f.1. Cuidados de enfermería

El equipo multidisciplinar está integrado, entre otros, por la enfermera clínica referente de mieloma múltiple, que tiene un papel fundamental en el tratamiento del paciente. La enfermera proporciona atención integral y continuidad en los cuidados durante todo el proceso de la enfermedad, colabora en las tareas de gestión y es la persona de referencia para el paciente y la familia. A continuación se describen las diferentes funciones.

ROL ASISTENCIAL

Primera visita

Es recomendable que todos los pacientes candidatos a tratamiento hematoespecífico acudan a una primera visita con la enfermera, en la que se acoge al paciente, se efectúa su valoración integral y se le imparte educación sanitaria.

Durante la acogida del paciente se le facilita información sobre el centro, el equipo que integra la unidad y los teléfonos de contacto.

Se realiza una valoración integral del paciente y del entorno familiar teniendo en cuenta aspectos físicos y psicosociales con el objetivo de establecer un plan de cuidados que dé respuesta a sus necesidades y poder proceder, si es necesario, a las derivaciones a los diferentes profesionales como psicooncología y trabajo social, entre otros.

Se proporciona educación sanitaria oral y escrita sobre la enfermedad, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de quimioterapia/inmunoterapia (vía de administración, duración, periodicidad), así como posibles efectos secundarios, signos de alarma y normas de nueva consulta. Se valora el acceso venoso del paciente.

Visitas de seguimiento

Durante las visitas de seguimiento se controlan los síntomas relacionados con la enfermedad y/o derivados del tratamiento y se refuerza la educación sanitaria para que el paciente pueda actuar adecuadamente, favoreciendo su autonomía y mejorando su calidad de vida.

El número de visitas sucesivas se individualiza según las necesidades concretas del paciente. Pueden ser presenciales o telefónicas.

ROL DE GESTIÓN

La gestión de la enfermera durante el proceso oncológico comprende diferentes funciones de coordinación: procesos diagnósticos y terapéuticos para conseguir que se realicen dentro de los plazos óptimos, planes de cuidados, interconsultas y conexión entre los diferentes servicios del hospital y extrahospitalarios.

f.2. Atención de soporte

f.2.a. Cuidados paliativos

Los pacientes afectos de MM suelen presentar una carga sintomática elevada, aunque pueden estar paucisintomáticos o asintomáticos durante prolongados períodos de tiempo,²⁵⁸ por lo que es recomendable una valoración multidimensional y un seguimiento conjunto por parte de los equipos de Cuidados Paliativos, preferiblemente de forma precoz.²⁵⁹

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes del MM, con una prevalencia del 80% y una tasa de incidencia del 100%,²⁵⁸ siendo el síntoma principal de derivación a Cuidados Paliativos.²⁶⁰ La frecuencia del dolor al diagnóstico llega a ser de hasta el 60-80%,²⁶¹ teniendo relación sobre todo con los eventos óseos,²⁶¹ pero a medida que progresan la enfermedad y/o las líneas de tratamiento también puede añadirse toxicidad farmacológica de los agentes antitumorales como, por ejemplo, neuropatía periférica.²⁶² Por lo tanto, si tenemos en cuenta la complejidad de la clínica dolorosa ya al inicio de la enfermedad²⁶¹ y la elevada carga sintomática del MM,²⁵⁸ la valoración precoz por Cuidados Paliativos puede aportar experiencia y conocimientos para el manejo multidisciplinar de estos pacientes,²⁵⁹ así como guías completas de tratamiento del dolor basadas en la evidencia como la *ICOPaxis de dolor*.²⁶³ A este respecto, el trabajo conjunto con la Clínica del Dolor y Oncología Radioterápica (ver sección e.1) es básico, ya que pueden aportar técnicas analgésicas efectivas como vertebroplastia, bloqueos nerviosos, colocación de parches de capsaicina, radioterapia antiálgica, etc.²⁶³

Por otra parte, la interrelación clásica entre Cuidados Paliativos y Hematología Clínica focalizada en el final de la vida²⁶⁰ está cambiando actualmente^{2,7} dados los beneficios aportados por la intervención precoz e integración temprana de los Cuidados Paliativos en la asistencia de pacientes hematológicos.^{260,264} La intervención precoz puede promover el control de la carga sintomática y el distrés emocional e influir positivamente en la calidad de vida.²⁵⁹ En la intervención limitada al final de la vida, los beneficios son marginales ya que no se pueden atender las necesidades del paciente y la familia de forma holística ni multidimensional y, por lo tanto, se puede acrecentar el distrés emocional en la experiencia de enfermedad así como en el duelo.²⁶⁰ En este contexto se podría considerar que las derivaciones a Cuidados Paliativos basadas en pronóstico resultan escasamente aplicables.²⁶⁴ En este marco, adquiere especial relevancia la integración y comunicación entre los equipos de Cuidados Paliativos y Hematología Clínica para poder desarrollar un plan adaptado y consensuado del paciente afecto de MM y su familia.²⁵⁹ En este sentido, se han realizado propuestas de colaboración y recomendaciones para la derivación a Cuidados Paliativos de pacientes hematológicos candidatos a intervención precoz (tabla 14).²⁶⁵

En conclusión, es importante individualizar la intervención de cuidados paliativos en los pacientes afectos de MM y de cualquier otra neoplasia hematológica adaptándola a sus necesidades en cada momento.^{264,265} En este contexto, los pacientes asintomáticos, potencialmente curables y sin otras dificultades psicosociales no deberían ser valorados a priori por un equipo de cuidados paliativos,⁸ aunque independientemente del objetivo del tratamiento, la intervención precoz de cuidados paliativos puede facilitar las transiciones en caso de empeoramiento o refractariedad, contribuyendo a mejorar la continuidad asistencial y, por ende, la calidad de vida del paciente y la familia.^{259,264,265}

Tabla 14. Objetivos de los cuidados paliativos precoces en neoplasias hematológicas (adaptado de LeBlanc TW, El-Jawahri A, 2015)²⁶⁵

¿Quién necesita cuidados paliativos?	¿Por qué?
<p>Pacientes con neoplasias hematológicas y:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carga sintomática elevada. • Síntomas refractarios o crónicos. • Síntomas relacionados con las nuevas terapias. • Ingresados para trasplante de progenitores hematopoyéticos. • Enfermedad de injerto contra huésped crónica. • Distrés emocional importante (sobre todo en el diagnóstico/recaída). • Dificultad para hacer frente a la enfermedad. • Complejidad familiar y psicosocial. • Dificultades para entender la evolución o el pronóstico de la enfermedad. • Pacientes con mal pronóstico, esperanza de vida limitada o comorbilidad importante. 	<p>Los cuidados paliativos especializados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejoran el control sintomático y la calidad de vida. • Mejoran el control sintomático y proporcionan cuidados de soporte excelentes. • Reducen el distrés psicológico. • Mejoran las estrategias de afrontamiento de los pacientes. • Ayudan a la familia y a los cuidadores y abordan las necesidades sociales de los pacientes. • Mejoran la comprensión pronóstica de los pacientes. • Facilitan la planificación al final de la vida y preparan a los pacientes emocional y psicológicamente para el final de vida.

f2.b. Hematogeriátría

El MM afecta principalmente a pacientes de edad avanzada. Más del 60% de los diagnósticos y el 75% de las muertes se producen en pacientes mayores de 65 años.²⁶⁶ No obstante, la población de edad avanzada es muy heterogénea en cuanto a sus condiciones de salud y el establecimiento de una estrategia terapéutica ha de basarse en ofrecer a cada paciente la opción más intensiva posible de acuerdo con su perfil de fragilidad.^{267,268}

El gold standard para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la Valoración Geriátrica Integral (VGI),⁴ una herramienta multidimensional y multidisciplinar que evalúa, mediante escalas validadas, todos aquellos aspectos de la vida del paciente y su entorno que pueden tener un impacto en como el paciente tolera y responde a los tratamientos. La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y pronóstico, sirviendo como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas. La VGI, además de clasificar a los pacientes en función de sus condiciones biológicas y funcionales, incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientado a optimizar y/o dar apoyo a estas condiciones y realizar un seguimiento durante el tratamiento.²⁶⁹

Dado que la necesidad de recursos necesarios para implementar una VGI en la rutina asistencial (espacio, tiempo y especialistas en geriatría) es difícilmente asumible en la mayoría de centros, se han planteado alternativas más simples que, si bien no pueden substituir al beneficio de la VGI, pueden permitir una implementación más universal.

Si se dispone de soporte geriátrico, hay que utilizar herramientas de cribado de fragilidad que permitan seleccionar a aquellos pacientes que van a requerir una valoración más amplia mediante VGI.²⁶⁹ Las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en el entorno del paciente oncológico son el Vulnerable Elderly Survey (VES-13)²⁷⁰ y el Geriatric 8 (G8).²⁷¹

También son útiles las herramientas de valoración geriátrica básica que puedan ser aplicadas por profesionales no especialistas en geriatría.²⁷² En este contexto han surgido múltiples iniciativas específicas para el paciente afecto de MM:

- International Myeloma Working Group (IMWG frailty score).²⁷³
- Revised Myeloma Comorbidity Score (R-MCS).²⁷⁴
- Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI/Sorrer).²⁷⁵

ANEXO 1. IGOseguimiento del mieloma múltiple

Presentación clínica del MM	Periodicidad	Pruebas recomendadas
MM sintomático en tratamiento activo	Evaluar la respuesta antes de cada ciclo	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y recuento diferencial. • Ionograma y calcio sérico total.
MM asintomático	Cada tres meses, ajustable según criterio clínico y criterios de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina y urea séricas. • Proteínas totales, albúmina y proteinograma sérico (electroforesis) con cuantificación del CM. • Inmunofijación sérica (sólo si la EF es negativa). • Proteinuria de 24 horas, uroproteinograma (electroforesis) con cuantificación del CM, en su caso, e inmunofijación en orina (sólo si la EF es negativa).

MM: mieloma múltiple; CM: componente monoclonal; EF: electroforesis.

Anexo 2. Definición de los diferentes esquemas de quimioterapia mencionados en la guía.

Esquemas de uso habitual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
	Primera línea candidatos a TPH	
VTD inducción primera línea	Bortezomib: 1,3 mg/m ² sc días 1, 4, 8, 11. Talidomida. Inicial: 50 mg/d oral durante dos semanas. Si hay buena tolerancia, escalarla hasta 100-200 mg/d oral. Administración continua. Dexametasona: 40 mg oral días 1-4 i 9-12, ciclos de 28 días.	Cada 28 días
Acondicionamiento TPH	200 mg/m ² dosis única bolo ev día -2 o bien 100 mg/m ² bolo ev días -3 y -2 de la infusión de progenitores. Ajuste en caso de insuficiencia renal.	Un único procedimiento
	Primera línea no candidatos a TPH	
MPV-D y mantenimiento con daratumumab	Daratumumab: daratumumab (iv), 16 mg/kg. Frecuencia de administración: Semanal: semanas 1 a6 (ciclo 1) Cada 3 semanas: semanas 7 a 54 (ciclos 2-9) Cada 4 semanas: semana 55 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad (ciclos ≥10) Bortezomib: 1,3 mg/m ² sc los días 1,4,8 y 11, 22,25,29,32 (primer ciclo) y a partir del primer ciclo (semana 7) días 1,8,22,29. Melfalan: 0,25 mg/kg (o 9 mg/m ²) OR días 1-4 de cada 4-6 semanas (según tolerancia) Prednisona: Prednisona 60 mg/m ² 1-4 y 29-32 Oral	
	Recaída	
KRD	Carfilzomib iv, dosi inicial 20 mg/m ² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2. Si se tolera la dosis inicial, 27 mg/m ² (dosis máxima 60 mg) días 8, 9, 15, 16 del cycle 1. Ciclos 2-12: 27 mg/m ² días 1, 2, 8, 9, 15, 16. Ciclos ≥ 13-18: 27 mg/m ² días 1, 2, 15, 16. El tratamiento puede continuar más allá de los 18 meses basándose en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo. Lenalidomida: 25 mg/día los días 1-21. Dexametasona: 40 mg/día els dies 1, 8, 15 i 22.	Cada 28 días

Esquemas de uso habitual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
KD	<p>Carfilzomib ev, dosis inicial: 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2.</p> <p>Si se tolera la dosis inicial: 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg) días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1.</p> <p>Ciclos ≥ 2: 56 mg/m² días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.</p> <p>Dexametasona (oral o ev): 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.</p>	Cada 28 días
DVD	<p>Daratumumab 16 mg/kg. Frecuencia de administración semanal: semanas 1 a 9 (ciclos 1-3). Cada 2 semanas: semanas 10 a 24 (ciclos 4-8). Cada 4 semanas: semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad (ciclos ≥ 9).</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² sc, días 1, 4, 8, 11.</p> <p>Dexametasona 80 mg/semana (20 mg/semana en pacientes > 75 años o con IMC < 18,5). Los días de daratumumab se administran 20 mg de dexametasona como premedicación de la infusión y el resto se administra el día siguiente.</p>	Cada 21 días
DRD en 3 ^a línea o posteriores	<p>Daratumumab 16 mg/kg. Frecuencia de administración semanal: semanas 1 a 8 (ciclos 1-2). Cada 2 semanas: semanas 9 a 24 (ciclos 3-6). Cada 4 semanas: semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad (ciclos ≥ 7).</p> <p>Lenalidomida 25 mg/d oral, días 1-21 de cada 28.</p> <p>Dexametasona a dosis bajas 40 mg/semana (20 mg/semana en pacientes > 75 años o con IMC < 18,5). Los días de daratumumab se administran 20 mg de dexametasona como premedicación de la infusión y el resto se administra el día siguiente.</p>	Cada 28 días
POM-DEX	<p>Pomalidomida: 4 mg días 1-21.</p> <p>Dexametasona: 40 mg días 1, 8, 15, 22.</p>	Cada 28 días
RD	<p>Lenalidomida: 25 mg/d oral, días 1-21 de cada 28.</p> <p>Dexametasona a dosis bajas (40 mg/semana o 20 mg/semana en pacientes > 75 años o con IMC < 18,5).</p>	Cada 28 días

Esquemas de uso puntual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
VBAD	Adriamicina: 40 mg/m ² /día IV días día 1 Carmustina: 30 mg/m ² /día IV días día 1 Vincristina: 1 mg/día iv días día 1 Dexametasona: 40 mg/día oral días 1-4, 9-12 y 17-20	Ciclos de 28 días
VBAD/VCMP	En caso de combinarlos se	
DT-PACE	Talidomida 400 mg/día oral (se recomienda comenzar con 100 mg/día y subir dosis en función de tolerancia). Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Cisplatino 10 mg/ m ² días 1-4 Ciclofosfamida 400 mg/ m ² días 1-4 inf cont Etoposido 40 mg/ m ² días 1-4 inf cont Adriamicina 10 mg/m ² /día IV días 1-4	Ciclos de 28 días
Ciclofosfamida en monoterapia	15 mg/kg iv día 1 O 1.000 mg iv día 1	Cada 21 días
Ciclofosfamida con prednisona	Ciclofosfamida 15 mg/kg o 1.000 mg iv día 1 día 1 Prednisona 100 mg días 1-5 o dexametasona 40 mg oral días 1-4	Cada 21 días

Anexo 3. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas

- La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una forma rara y agresiva de neoplasia de células plasmáticas definida por la presencia de más del 20% o más de $2 \times 10^9/l$ células plasmáticas circulantes en una evaluación citológica manual de sangre periférica.²⁷⁷

Características clínicas

Según su presentación clínica, se distinguen dos formas:

- LCP primaria (pLCP) (60%): de *novo* en pacientes sin evidencia previa de MM.
- LCP secundaria (sLCP) (40%): como transformación leucémica de un mieloma previamente diagnosticado, probablemente por evolución clonal de la célula plasmática. La mediana de tiempo hasta progresión de MM a sLCP se estima que es de unos 20,8 meses.

Su forma de presentación difiere del MM en varios aspectos. En la *tabla 15* se resumen los más relevantes.

Tabla 15

Presentación clínica	LCP	MM
Varón	55%	55%
Edad (años)	61,5	69
IgG	46%	58%
IgA	13%	22%
Cadenas ligeras	30%	15%
No secretor	10%	4%
Otros	1%	1%
Anemia, Hb < 10 g/dl	81%	47%
Plaquetas < 130*	63%	5%
Función renal alterada**	22%	24%
LDH elevada***	60%	12%
Hipercalcemia****	27%	12%
Lesiones líticas	65%	77%
ISS I	10%	27%
ISS II	23%	39%
ISS III	67%	34%
Alteraciones citogenéticas		
Translocación (11; 14)	26%	21%
Translocación (4; 14)	14%	14%
Translocación (14; 16)	20%	4%
Deleción (17p)	40%	11%
Deleción total o parcial 13q	42%	48%
Amplificación 1q	32%	40%

Tratamiento

La LCP presenta unas características de particular agresividad, con una expectativa de vida de 6 a 12 meses a pesar de los nuevos tratamientos. Dada su rareza, existen pocos estudios que definan la mejor opción terapéutica para estos pacientes. Además, los pacientes con LCP se excluyen de los ensayos que evalúan tratamientos para el MM estándar. En la *tabla 2* encontramos resumidos los más recientes (últimos 5 años).

- Estos estudios parecen estar de acuerdo en la necesidad de un tratamiento precoz. Otros rasgos comunes parecen ser las respuestas rápidas con los nuevos agentes si las comparamos con los esquemas de quimioterapia convencional, pero con frecuentes recaídas tempranas. El reto es conseguir respuestas duraderas. En MM, el bortezomib ha mostrado capacidad de revertir (al menos parcialmente) el efecto adverso de la citogenética de alto riesgo y se considera un fármaco esencial en la LCP.²⁷⁸⁻²⁸⁰ Un estudio prospectivo fase II que testaba la eficacia de bortezomib en combinación con dexametasona y doxorubicina o ciclofosfamida seguido de altas dosis de melfalán y ASCT mostró una tasa de respuesta del 69% y una SG de 36,3.²⁷⁷ Otros estudios retrospectivos han confirmado este dato,^{4,5,7} aunque un estudio israelí contradice los resultados de los estudios mencionados.²⁸¹ En cuanto a los IMiD, el primer estudio prospectivo fue llevado a cabo por Musto et al. en 2014²⁸² y demostró respuestas en los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona. Talidomida y lenalidomida parecen aumentar la supervivencia en combinación con bortezomib comparado con bortezomib solo o en combinación con otros fármacos.^{283,284} En cuanto al papel del ASCT, dos estudios prospectivos fase II han demostrado que ASCT es capaz de prolongar la PFS y la SG de estos pacientes.^{277,282, 281,285,286} El papel del alo-TPH es más controvertido, pero parece que puede aumentar la profundidad de la respuesta. Futuros estudios ya en marcha (como el EudraCT 2013-005157-75) contribuirán a aclarar este aspecto.

Recomendaciones

Como tratamiento inicial no se ha descrito ninguna combinación de inducción superior a las propuestas en esta guía para el tratamiento del MM. Por lo tanto, en estos pacientes se aconseja el tratamiento de inducción recomendado en esta guía y altas dosis de melfalán siempre que sea posible.

A pesar de una eventual respuesta, el riesgo de recidiva muy precoz pre y post-TPH es muy alto. Por este motivo, de acuerdo con las recomendaciones de consenso y a pesar del bajo grado de evidencia (grado de evidencia VB), se recomienda valorar un trasplante alogénico de intensidad reducida en pacientes jóvenes (< 65 años) y en buen estado general, con donante disponible (de cualquier origen) y que estén en respuesta, cuando menos parcial, después del auto-TPH.

Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

A partir de la fecha de aplicación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple se establecen los indicadores de calidad citados a continuación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores quedasen a cargo de los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (personal data manager, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores del proceso. Valoración de los procedimientos diagnósticos y de estadiaje en los pacientes con MM a través de los siguientes indicadores:

- **Registro de los datos siguientes, esenciales en el momento de iniciar el tratamiento:**
 - Demográficos: edad, sexo.
 - Diagnósticos: mielograma o biopsia diagnóstica.
 - Documentación histológica en el caso de los plasmocitomas.
 - Tipificación del componente monoclonal.
 - Estadiaje y pronóstico: cuantificación del componente M en suero y orina; hemograma y bioquímica: albúmina, β_2 microglobulina, creatinina, calcio, hemoglobina; evaluación radiológica.

Estándar: presencia de los datos citados en $\geq 90\%$ de los pacientes.

Indicadores de resultado. Valoración de los resultados clínicos en los pacientes diagnosticados de MM y tratados en el Instituto Catalán de Oncología según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis a partir de estos parámetros:

- **Número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones de la ICO-ICSPraxis. Esta evaluación debería ser realizada por un comité de evaluación externo, independiente de los miembros responsables del tratamiento y seguimiento de estos pacientes, e independiente asimismo de los miembros implicados en la elaboración y aprobación de esta guía.**

Estándar: $\geq 95\%$ (excluyendo pacientes incluidos en ensayos clínicos).

- **Tasa de respuesta global y tasa de respuesta completa, aplicando criterios IMWG, después de:**
 - Tratamiento de inducción de primera línea en pacientes candidatos a intensificación y auto-TPH.
 - Tratamiento de inducción de primera línea en pacientes no candidatos a intensificación y auto-TPH.
 - Tratamiento de segunda línea o posterior en pacientes con mieloma en recaída/refractario.
- **Supervivencia libre de progresión y supervivencia global.**

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de cumplimentación y seguimiento de la ICO-ICSPraxis en la que estén implicados, entre otros, los encargados de la elaboración de la misma. Dicha revisión debe permitir detectar el grado de adaptación de los diferentes hospitales del ICO a la guía, identificar posibles errores tanto en las directrices y recomendaciones establecidas en la guía como en su aplicación en los diferentes hospitales, y establecer las adaptaciones oportunas en cada

caso. Hay que revisar asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para una posible corrección (reducción, ampliación o sustitución de los mismos).

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPaxis cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria. Deberán aplicarse los mismos criterios utilizados para crearla.

Profesionales a quienes va dirigida la guía

Profesionales del ICO, hematólogos clínicos y oncólogos radioterápicos, tanto de los tres centros de referencia como de la Red Comarcal.

Fecha de edición o de la última actualización

Primera edición: enero 2011

Segunda edición: marzo 2016

Tercera edición:

Fecha revisión interna: Junio de 2020

Fecha revisión externa: Octubre de 2020

Fecha edición: Enero de 2021

Previsión sobre la actualización de la guía

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria o al menos cada tres años.

Bibliografia

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];78(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>
2. Revlimid | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LAG, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 6;93(11):824–42.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* [Internet]. 2009 May 28 [cited 2020 Mar 18];113(22):5412–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179464>
5. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418–22.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):859–66.
7. Kyle RA, Therneau TM, Vincent Rajkumar S, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):564–9.
8. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2020 Mar 18];106(3):812–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855274>
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. Vol. 6, *Clinical Lymphoma and Myeloma*. Cancer Information Group, LP; 2005 [cited 2020 Mar 18]. p. 102–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231848>
10. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: Natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Mar 18];123(4):631–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616966>
11. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [cited 2018 Mar 16]; Available from: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>

- 12.** Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy [Internet]. Vol. 18, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2005 [cited 2020 Mar 18]. p. 553–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026737>
- 13.** Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwel AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. Br J Haematol [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Mar 18];126(3):348–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15257706>
- 14.** Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, Zur Hausen A, Veelken H, Wäsch R, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma' -an escape phenomenon from plateau phase: Report of the largest patient series using LC-monitoring. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Mar;135(3):477–84.
- 15.** Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care [Internet]. Vol. 28, Leukemia. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2020 Mar 18]. p. 981–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177258>
- 16.** Harousseau J-L, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2009 May [cited 2020 Mar 18];20 Suppl 4:97–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454476>
- 17.** Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [Internet]. Vol. 17, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2020 Oct 26]. p. e328–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511158/>
- 18.** Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders [Internet]. Vol. 20, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2019 [cited 2020 Dec 3]. p. e302–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162104/>
- 19.** Conte L G, Figueroa M G, Lois V V, Cabrera C ME, León R Á, García L H, et al. Prognostic value of the new international staging system in multiple myeloma. Comparison with Durie-Salmon staging system. Rev Med Chil. 2008;136(1):7–12.
- 20.** Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2005 May 20 [cited 2020 Mar 18];23(15):3412–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451>
- 21.** Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. CLINICAL EXPERIENCES WITH SARCOLYSIN IN NEOPLASTIC DISEASES. Ann N Y Acad Sci. 1958;68(3):1128–32.
- 22.** Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863–9.

- 23.** Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Vol. 15, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2014. p. e538–48.
- 24.** Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Mar 19];20(9):1467–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>
- 25.** Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jul 1;91(7):719–34.
- 26.** Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales MB, Montalbán MÁ, Martínez-López J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2012 Jan 19 [cited 2020 Oct 26];119(3):687–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128143/>
- 27.** Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Oct 26];21(19):4384–90. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/>
- 28.** Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Oct 26];43(3):414–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475305/>
- 29.** Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary Plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2020 Mar 19];74(3):740–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038505>
- 30.** Mouloupoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Mar 19];16(11):1824–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087694>
- 31.** Knobel D, Zhouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: A multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* [Internet]. 2006 May 5 [cited 2020 Mar 19];6:118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677383>
- 32.** Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: mayo clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1989 Jan [cited 2020 Mar 18];16(1):43–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912957>

- 33.** Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* [Internet]. 1983 Apr [cited 2020 Mar 18];1(4):255–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499>
- 34.** Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2020 Mar 18];50(1):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316553>
- 35.** Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1980 Nov [cited 2020 Mar 18];6(11):1497–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6780494>
- 36.** Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo [Internet]. 2015;40. Available from: http://cancer.gencat.cat/web/.content/00_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf
- 37.** Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, Mege A, Dolivet G, Toussaint B, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2020 Mar 18];64(4):1013–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343803>
- 38.** Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2005 [cited 2020 Mar 19];373–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304406>
- 39.** Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group [Internet]. Vol. 101, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2020 Mar 18]. p. 794–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976492>
- 40.** Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2020 Mar 19];50(1):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316553>
- 41.** Kumar SK, Baljevic M, P, Campagnaro E, Castillo JJ, Chandler JC, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Multiple Myeloma Continue. 2020.
- 42.** Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 18];35(4):211–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836498>

- 43.** Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Perez-Ordóñez B, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck - Long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Mar 18];30(8):1012–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18327783>
- 44.** Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: A multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Mar 18];83(9):702–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543343>
- 45.** D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. Vol. 137, *British Journal of Haematology*. 2007. p. 49–63.
- 46.** Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2020 Mar 18];73(3):789–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707826>
- 47.** Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group [Internet]. Vol. 121, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd.; 2003 [cited 2020 Oct 26]. p. 749–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>
- 48.** Hughes M, Soutar R, Lucraft H, Owen R, Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update Prepared by a working group of UKMF Guidelines Working Group [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: <http://www.bcshguidelines.com>
- 49.** Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J* [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 19];35(4):211–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836498>
- 50.** Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Apr 23];89(6):717–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194540>
- 51.** Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010 Dec 18;376(9758):2075–85.
- 52.** Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Feb 4 [cited 2020 May 8];389(10068):519–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>

- 53.** Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 6 [cited 2020 May 15];376(14):1311–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611750>
- 54.** Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019 Oct 17;134(16):1337–45.
- 55.** Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):29–38.
- 56.** Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):91–7.
- 57.** Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Phil D, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 19, *n engl j med*. 2003 [cited 2020 Apr 27]. Available from: www.nejm.org
- 58.** Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De La Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589–96.
- 59.** Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):9–19.
- 60.** Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1617–29.
- 61.** Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Montefusco V, Conticello C, Musto P, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. *Leukemia*. 2017 Aug 1;31(8):1727–34.
- 62.** Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Oct 26];7(6):e456–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359506/>

- 63.** Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):731–5.
- 64.** Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, Di Raimondo F, Nagler A, Montefusco V, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *J Clin Oncol*. 2013 May 20;31(15_suppl):8509–8509.
- 65.** Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, Ribersani M, Baldacci E, De Propriis MS, et al. High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: Comparison with a historical control. *Acta Haematol*. 2006 Jan;115(1–2):9–14.
- 66.** Abu Zaid B, Abdul-Hai A, Grotto I, Dray L, Resnick IB, Tsigotis PD, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2480–4.
- 67.** Reece D, Song K, LeBlanc R, Mezzi K, Olujohungbe A, White D, et al. Efficacy and Safety of Busulfan Based Conditioning Regimens for Multiple Myeloma. *Oncologist*. 2013 May;18(5):611–8.
- 68.** Chen AI, Negrin RS, McMillan A, Shizuru JA, Johnston LJ, Lowsky R, et al. Tandem chemo-mobilization followed by high-dose melphalan and carmustine with single autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Apr;47(4):516–21.
- 69.** Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, Nooka A, Langston AA, Heffner LT, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: A dose- and schedule-finding study. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 15;16(20):5079–86.
- 70.** Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous Busulfan and Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Matched Comparison to a Melphalan-Only Approach. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jan;19(1):69–74.
- 71.** Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337–41.
- 72.** Knop S, Liebisch P, Wandt H, Kropff M, Jung W, Kroeger N, et al. Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 May 20;27(15_suppl):8516. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8516
- 73.** Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1149–50.

- 74.** Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):343–50.
- 75.** Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Vol. 22, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2008. p. 1485–93.
- 76.** Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: A multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Apr;18(4):617–26.
- 77.** Ghosh N, Ye X, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. Allogeneic Blood or Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Nov 1;23(11):1903–9.
- 78.** Mina R, Petrucci MT, Corradini P, Spada S, Patriarca F, Cerrato C, et al. Treatment Intensification With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance Improves Survival Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Complete Response. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2018 Aug 1;18(8):533–40.
- 79.** Rodriguez TE, Hari P, Stiff PJ, Smith SE, Sterrenberg D, Vesole DH. Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2016. p. 1391–6.
- 80.** Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1782–91.
- 81.** McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1770–81.
- 82.** Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 May;18(5):773–9.
- 83.** Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, Van Biezen A, Schönland S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia.* 2016 Oct 1;30(10):2047–54.
- 84.** Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007 Mar 15;356(11):1110–20.
- 85.** Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: Long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood.* 2013 Jun 20;121(25):5055–63.
- 86.** Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Yehuda DB, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):895–905.

- 87.** McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3279–89.
- 88.** Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):253–64.
- 89.** Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, Petrucci MT, et al. Bortezomib (Velcade®)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2007 Nov 16;110(11):73–73.
- 90.** Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Nov;118(22):5752–8; quiz 5982.
- 91.** Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015 Aug 7;29(8):1721–9.
- 92.** Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519–27.
- 93.** Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 25;349(26):2495–502.
- 94.** Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2020 Apr 27];32(6):587–600. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.48.7934>
- 95.** Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289–94.
- 96.** Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van Der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946–55.
- 97.** Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Sep 1;4(9):e431–42.

- 98.** Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3115–21.
- 99.** Lokhorst HM, Van Der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, Van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Feb 11;115(6):1113–20.
- 100.** Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):7–15.
- 101.** Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1788–93.
- 102.** Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: The national cancer Institute of Canada clinical trials group myeloma 10 trial. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1517–23.
- 103.** Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jan 1;20(1):57–73.
- 104.** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906–17.
- 105.** Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastiris E, et al. VMP (Bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6086–93.
- 106.** Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29–37.
- 107.** Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2020 Apr 29];111(3):1101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989313>

- 108.** Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906–17.
- 109.** Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4459–65.
- 110.** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: A randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Apr 29];11(10):934–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218>
- 111.** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, De La Guía AL, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2020 Apr 29];120(13):2581–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889759>
- 112.** Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132–41.
- 113.** Mateos M V., Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb 8 [cited 2020 Apr 29];378(6):518–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231133>
- 114.** Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2104–15.
- 115.** Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10 [cited 2020 Jun 10];366(19):1759–69. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1112704>
- 116.** Mateos M V., Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):518–28.
- 117.** Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. In: *Blood*. Blood; 2011. p. 4691–5.
- 118.** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):142–52.

- 119.** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):728–34.
- 120.** Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017 Dec 14;130(24):2610–8.
- 121.** Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomiblenalidomide-dexamethasone vs. Placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017 Sep 30;102(10):1767–75.
- 122.** Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
- 123.** Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2020 Mar 18];375(14):1319–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607751>
- 124.** Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8;379(19):1811–22.
- 125.** Paludo J, Mikhael JR, Laplant BR, Halvorson AE, Kumar S, Gertz MA, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017 Sep 7;130(10):1198–204.
- 126.** San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct 1;15(11):1195–206.
- 127.** Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016 Feb 11;127(6):713–21.
- 128.** Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct 1;18(10):1327–37.
- 129.** Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood*. 2019 Jan 10;133(2):147–55.
- 130.** Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Vol. 58, *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2501–4.

- 131.** Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1055–66.
- 132.** Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1551–60.
- 133.** Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2020 Mar 20];128(1):34–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216216>
- 134.** Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2020 Mar 20];375(14):1319–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607751>
- 135.** Weisel KC, Scheid C, Zago M, Besemer B, Mai EK, Haenel M, et al. Addition of cyclophosphamide on insufficient response to pomalidomide and dexamethasone: results of the phase II PERSPECTIVE Multiple Myeloma trial. Vol. 9, *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group; 2019.
- 136.** Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia.* 2017 Jan 1;31(1):107–14.
- 137.** Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007 Apr;92(4):546–9.
- 138.** Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, De La Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: Sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5775–82.
- 139.** Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3755–9.
- 140.** Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, García-Sanz R, Fernández-Redondo E, Ayala R, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: The prognostic impact of achieving molecular response. *Br J Haematol.* 2008 Sep;142(5):766–74.

- 141.** Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2020 Mar 18];21(14):2732–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952>
- 142.** Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015 Aug;29(8):1721–9.
- 143.** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Mar 10 [cited 2020 Apr 28];36(8):728–34. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.5032>
- 144.** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2020 Jun 10];375(8):754–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038>
- 145.** Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018 Nov 30;103(12):2079–87.
- 146.** San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Nov 1;3(11):e506–15.
- 147.** Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun 1;20(6):781–94.
- 148.** Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Vol. 58, *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2501–4.
- 149.** Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. *Lancet Haematol*. 2020 Jun 1;7(6):e447–55.
- 150.** Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 28;128(4):497–503.
- 151.** Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2020 Mar 19];379(19):1811–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403938>

- 152.** Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2096–107.
- 153.** Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2020 Mar 18];23(34):8580–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314620>
- 154.** Featherstone C, Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: Part II - Leukemia and myeloma. *Cancer* [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2020 Mar 18];103(2):393–401. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20755>
- 155.** Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer* [Internet]. 1980 Feb 15 [cited 2020 Mar 20];45(4):647–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153562>
- 156.** Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1993 Apr 2 [cited 2020 Mar 20];25(5):801–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683017>
- 157.** Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Wertigkeit der radiotherapie in der behandlung des multiplen myeloms. *Strahlentherapie und Onkol*. 2000;176(11):506–12.
- 158.** Rudzianskiene M, Rudzianskas V, Dambrauskiene R, Gerbutavicius R. The Role of Radiology and Radiotherapy for Multiple Myeloma. In: *Update on Multiple Myeloma*. IntechOpen; 2019.
- 159.** Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 20 [cited 2020 Mar 18];31(18):2347–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690408>
- 160.** Stölting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlentherapie und Onkol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Mar 18];184(9):465–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016025>
- 161.** Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Feb [cited 2020 Mar 18];16(2):593–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469347>
- 162.** Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];67(1):256–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189074>

- 163.** Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJA, Basic H, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2020 Mar 18];24(21):3388–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849752>
- 164.** Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, Basic H, Hoskin PJ, Karstens JH, et al. Improved Posttreatment Functional Outcome is Associated with Better Survival in Patients Irradiated for Metastatic Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1;67(5):1506–9.
- 165.** Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJA, et al. Preliminary Results of Spinal Cord Compression Recurrence Evaluation (Score-1) Study Comparing Short-Course Versus Long-Course Radiotherapy for Local Control of Malignant Epidural Spinal Cord Compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];73(1):228–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539406>
- 166.** Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 Sep 28 [cited 2020 Apr 23];158(17):1889–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759684>
- 167.** Torra R, Blade J, Cases A, López Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol*. 1995;91(4):854–9.
- 168.** Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis | Nefrología [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-supervivencia-pacientes-con-mieloma-tratados-articulo-X0211699503015826>
- 169.** Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial.[see comment] [summary for patients in *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):I20; PMID: 16330784]. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):777–84.
- 170.** Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. In: *Seminars in Oncology*. 2002. p. 12–8.
- 171.** Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology [Internet]. Vol. 16, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 1998 [cited 2020 Apr 24]. p. 3890–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850035>
- 172.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. Vol. 352, *The New England journal of medicine*. 2005. p. 373–9.
- 173.** Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Mar 18];89(6):717–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194540>

- 174.** MacLennan ICM, Falconer Smith JF, Crockson RA. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. *Br Med J* [Internet]. 1984 May 12 [cited 2020 Apr 23];288(6428):1411–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6326927>
- 175.** Weiss JH, Williams RH, Galla JH, Gottschall JL, Rees ED, Bhatena D, et al. Pathophysiology of acute Bence-Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.* 1981;20(2):198–210.
- 176.** Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):558–67.
- 177.** Bryan CW MK. Effect of sustained diuresis on the renal lesions of mice with Bence Jones protein-producing tumors. - PubMed - NCBI. *J Lab Clin Med* [Internet]. 1974 [cited 2020 Apr 24];409–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4812314>
- 178.** Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia [Internet]. Vol. 9, *Arthritis Research and Therapy*. BioMed Central; 2007 [cited 2020 Apr 23]. p. S4. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2168>
- 179.** Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Nov 25];22(6):1129–36. Available from: </pmc/articles/PMC3103732/?report=abstract>
- 180.** Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Apr 24];18(3):886–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229909>
- 181.** Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Nov 25];27(10):3823–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273664/>
- 182.** Torra R, Blade J, Cases A, López Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* [Internet]. 1995 Dec [cited 2020 Apr 23];91(4):854–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547129>
- 183.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. [Internet]. Vol. 352, *The New England journal of medicine*. Massachusetts Medical Society ; 2005 [cited 2020 Apr 24]. p. 373–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp042806>
- 184.** Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Apr 24];78(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>

- 185.** Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. Vol. 16, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 1998. p. 3890–9.
- 186.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. [Internet]. Vol. 352, *The New England journal of medicine*. 2005 [cited 2020 Apr 23]. p. 373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673803>
- 187.** Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* [Internet]. 2007 Jan [cited 2020 Apr 24];21(1):151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096017>
- 188.** Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens [Internet]. Vol. 114, *Blood*. 2009 [cited 2020 Apr 24]. p. 1729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323>
- 189.** Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 1990 Apr [cited 2020 Apr 24];150(4):863–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183734>
- 190.** Abdul-Rahman IS. Renal disease in hematological malignancies. Vol. 13, *Hong Kong Journal of Nephrology*. No longer published by Elsevier; 2011. p. 5–18.
- 191.** Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1989–99.
- 192.** Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Aug 1;12(8):743–52.
- 193.** Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2020 Apr 24];20(8):1303–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465418>
- 194.** Tassone P, Forciniti S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia*. 2000 Apr 28;14(5):841–4.
- 195.** Kuroda J, Kimura S, Segawa H, Sato K, Matsumoto S, Nogawa M, et al. p53-independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. *Cancer Sci*. 2004 Feb;95(2):186–92.

- 196.** Corso A, Ferretti E, Lazzarino M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. Vol. 10, Hematology. 2005. p. 215–24.
- 197.** Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RGG, Croucher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: A novel anti-tumour activity. Br J Haematol. 1997;98(3):665–72.
- 198.** Baulch-Brown C, Molloy TJ, Yeh SL, Ma D, Spencer A. Inhibitors of the mevalonate pathway as potential therapeutic agents in multiple myeloma. Leuk Res [Internet]. 2007 Mar 22 [cited 2020 Apr 27];31(3):341–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212606002682>
- 199.** Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V., Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. Vol. 37, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2019. p. 1228–63.
- 200.** Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):812–8.
- 201.** Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American society of clinical oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Vol. 25, Journal of Clinical Oncology. 2007. p. 2464–72.
- 202.** Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Oncol Pract. 2006 Jan;2(1):7–14.
- 203.** Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica. 2006 Jul;91(7):968–71.
- 204.** Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003 Oct 15;98(8):1735–44.
- 205.** Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, et al. A systematic review of the role bisphosphonates in metastatic disease. Vol. 8, Health Technology Assessment. NIHR Journals Library; 2004.
- 206.** Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Cascavilla N, Melillo L, et al. Pamidronate Reduces Skeletal Events but does not Improve Progression-free Survival in Early-stage Untreated Myeloma: Results of a Randomized Trial. Leuk Lymphoma. 2003 Jan;44(9):1545–8.
- 207.** Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):945–52.

- 208.** Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. Vol. 72, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. W.B. Saunders; 2014. p. 1938–56.
- 209.** Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Mar 1;19(3):370–81.
- 210.** Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1211–25.
- 211.** Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*. 1982;96(1):47–50.
- 212.** Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981;71(6):935–40.
- 213.** Cesana C, Nosari A, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003 Jan 1;88(9):1022–8.
- 214.** Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. Vol. 21, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2007. p. 1231–46.
- 215.** Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996;100(6):624–8.
- 216.** Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Vol. 142, *Annals of Internal Medicine*. 2005. p. 979–95.
- 217.** Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, Falco P, Marconi M, Avonto I, et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: A case-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2007 Apr;78(4):297–302.
- 218.** Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015 Oct 2;100(10):1254–66.
- 219.** Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec 1;20(12):1760–72.
- 220.** Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
- 221.** Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Peregno P, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2767–72.

- 222.** Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Mar 18];19(6):1160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326520>
- 223.** Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2165–72.
- 224.** Fukushima T, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Anticancer Res*. 2012 Dec 1;32(12):5437–40.
- 225.** Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* [Internet]. 2000 Apr [cited 2019 May 17];82(7):1261–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755398>
- 226.** Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: A randomised study. *Br J Haematol*. 2005 Jul;130(1):96–8.
- 227.** Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. Vol. 104, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2019. p. 435–43.
- 228.** Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, María Sánchez-Tapias J, Suárez E, et al. Gastroenterología y Hepatología Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012) Consensus document of the spanish association for the study of the liver on the treatment of Hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 27];35(7):512–28. Available from: www.elsevier.es/gastroenterologiaARTICULOESPECIAL
- 229.** Daratumumab (Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/daratumumab-darzalex-riesgo-de-reactivacion-del-virus-de-la-hepatitis-b/?lang=ca>
- 230.** Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2020 Apr 27];15(10):1490–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367409>
- 231.** Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*. 2004 Aug 1;101(3):558–66.
- 232.** Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):825–31.

- 233.** Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica*. 2004 Jan 1;89(7):826–31.
- 234.** Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*. 2001;86(4):399–403.
- 235.** Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):431–6.
- 236.** MYELOMA RM, Dimopoulos¹ M, Weber² D, Chen³ C, Spencer⁴ A, R., et al. EVALUATING ORAL LENALIDOMIDE (REVLIMID-) AND DEXAMETHASONE VERSUS PLACEBO AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA [Internet]. *Haematologica* 2005. Jesus; [cited 2020 Apr 30]. Available from: www.wame.org/pubethicre-
- 237.** Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. Vol. 354, *The New England journal of medicine*. United States; 2006. p. 2079–80.
- 238.** Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1021–30.
- 239.** Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1522–8.
- 240.** M. Z, B. B, E. A, F. S, P. E, J. J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: Effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 [cited 2020 Apr 27];126(5):715–21. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L39221309>
- 241.** Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*. 2007 Apr;92(4):546–9.
- 242.** Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complication of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(12):1568–74.
- 243.** Palumbo A, Rus C, Zeldis JB, Rodeghiero F, Boccadoro M. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide [7]. Vol. 4, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006. p. 1842–5.
- 244.** Klein U, Kosely F, Hillengaß J, Hundemer M, Schmitt S, Neben K, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2009;88(1):67–71.

- 245.** Ikhlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. Vol. 81, American Journal of Hematology. 2006. p. 420–2.
- 246.** Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414–23.
- 247.** Kyle RA. Monoclonal proteins in neuropathy. Vol. 10, Neurologic Clinics. Elsevier; 1992. p. 713–34.
- 248.** Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008 Jul;44(11):1507–15.
- 249.** Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. Vol. 112, *Blood*. 2008. p. 1593–9.
- 250.** Mileskin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Sep 20 [cited 2020 May 5];24(27):4507–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940275>
- 251.** Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: A clinical and neurophysiologic study. Vol. 62, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2291–3.
- 252.** El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, De Lavallade H, Coso D, De Collella JMS, et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Jun 1;8(3):146–52.
- 253.** Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: A single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):1042–9.
- 254.** Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Mar;6(1):79–96.
- 255.** Walsh JC. The Neuropathy of Multiple Myeloma: An Electrophysiological and Histological Study. *Arch Neurol* [Internet]. 1971 Nov 1;25(5):404–14. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490050038003>
- 256.** Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(6):393–408.
- 257.** Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: Interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(4):231–41.

- 258.** Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Nov 23];154(1):76–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21517805/>
- 259.** Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, Sarrà-Escarré J, Clapés-Puig V, Trelis-Navarro J, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Nov 20];54(5):692–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807703/>
- 260.** Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Trelis-Navarro J, Sureda-Balarí A, Fernández De Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms: An integrative systematic review [Internet]. Vol. 32, *Palliative Medicine*. SAGE Publications Ltd; 2018 [cited 2020 Nov 20]. p. 79–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130387/>
- 261.** García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple [Internet]. Vol. 129, *Medicina Clínica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2007 [cited 2020 Nov 20]. p. 104–15. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-mieloma-multiple-13107365>
- 262.** Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Nov 23];15(1):17–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433602/>
- 263.** ICOPraxis PER aL TraCTaMENT MÈDIC I aMB IrraDIaCIÓ DEL DOLOr ONCOLÒGIC [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: www.aatrm.net
- 264.** LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? [Internet]. Vol. 12, *Current Hematologic Malignancy Reports*. Current Science Inc.; 2017 [cited 2020 Nov 20]. p. 300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639084/>
- 265.** LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? [Internet]. Vol. 2015, *Hematology*. Bulgarian Medical Society of Hematology; 2015 [cited 2020 Nov 20]. p. 471–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637760/>
- 266.** Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? [Internet]. Vol. 29, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2020 Dec 3]. p. 315–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763310/>
- 267.** Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist* [Internet]. 2000 Jun [cited 2020 Dec 3];5(3):224–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10884501/>
- 268.** Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, Wedding U, Spät-Schwalbe E, Goede V, et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. *Haematologica* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Dec 3];105(5):1183–8. Available from: www.haematologica.org/content/105/5/1183

- 269.** Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations [Internet]. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015 [cited 2020 Dec 3]. p. 288–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936581/>
- 270.** Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jun 26];49(12):1691–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005>
- 271.** Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2014 Dec 11 [cited 2020 Dec 3];9(12):e115060. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/>
- 272.** Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies [Internet]. Vol. 131, *Blood*. American Society of Hematology; 2018 [cited 2020 Dec 3]. p. 515–24. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/5/515/1465825/blood746420.pdf>
- 273.** Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2020 Dec 3];101(9):1110–9. Available from: www.haematologica.org/content/101/9/1110
- 274.** Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* [Internet]. 2017 Apr 30 [cited 2020 Dec 3];102(5):910–21. Available from: www.haematologica.org/content/102/5/910
- 275.** Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Dec 3];106(8):2912–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994282/>
- 276.** Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2015;6(5):353–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.03.003>
- 277.** Royer B, Minvielle S, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A prospective phase ii study of the intergroupe francophone du myélome. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2125–32.

- 278.** LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, Landais S, Sebag M, Lemieux-Blanchard E, et al. Bortezomib Consolidation after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation Leads to a High Incidence of Immunophenotypic Complete Response in Young and/or High-Risk Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):2306–2306.
- 279.** An G, Acharya C, Deng S, Yi S, Xu Y, Qin X, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol*. 2015 Mar 1;43(3):168-176.e2.
- 280.** Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014 Nov 13;28(3):690–3.
- 281.** Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, Magen H, Jarchowsky O, Herzog K, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma – a multicenter retrospective analysis of outcome. *Leuk Res*. 2018 May 1;68:9–14.
- 282.** Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Cascavilla N, Di Raimondo F, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. Vol. 28, *Leukemia*. *Leukemia*; 2014. p. 222–5.
- 283.** Jung SH, Lee JJ, Kim K, Suh C, Yoon DH, Min CK, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A retrospective multicenter study (KMM160). *Oncotarget*. 2017;8(45):79517–26.
- 284.** Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, Matsumoto M, Murayama K, Nakamura F, et al. Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agents: A Multicenter Study of the Japanese Society of Myeloma. *Acta Haematol [Internet]*. 2016 Feb 1 [cited 2020 May 29];135(2):113–21. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/439424>
- 285.** Jurczynszyn A, Radocha J, Davila J, Fiala MA, Gozzetti A, Grz ko N, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018 Mar 1;180(6):831–9.
- 286.** Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, Kotsopoulou M, Michalis E, Vadikolia C, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: A multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. *Blood Cancer J*. 2018 Mar 1;8(3).

