
ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con radiación del mieloma múltiple

Actualización noviembre de 2023

Actualización: marzo de 2023

Revisión interna: abril de 2023

Revisión externa: junio de 2023

Ediciones anteriores:

1ª edición: enero de 2011

2ª edición: marzo de 2016

3ª edición: marzo de 2021

ISBN:

978-84-126482-7-0 ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple

Creative Commons:



Se recomienda referenciar esta Guía de la siguiente manera:

Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. Barcelona 2023. Institut Català d'Oncologia. ([enlace](#)) (fecha de último acceso: XX/XX/XXX)

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, cada 3 años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

Profesionales a los que va dirigida la Guía

Profesionales del ICO y del ICS, hematólogos clínicos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativo, profesionales de enfermería y farmacéuticos, tanto de los tres centros de referencia como de la Red Comarcal.

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

Justificación y objetivos

Actualmente, se están produciendo cambios importantes en el ámbito del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, hay que asegurar la utilización óptima de los recursos disponibles en base a la mejor evidencia posible. El gran reto actual consiste en la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, juntamente con un esfuerzo continuo de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave conseguir 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) constituyen un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia clínica, que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por tanto, 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 una herramienta fundamental para el diálogo terapéutico con el paciente, que permita llegar a alcanzar una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominaremos ICO-ICSPraxis.

Los principales objetivos de esta ICO-ICSPraxis son los siguientes:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar los resultados de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del mieloma múltiple.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los centros de esta red.
- 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 período asintomático durante el cual la población de células plasmáticas clonales es detectable por la presencia en suero o en 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, pero existen factores que se asocian a un mayor riesgo de progresión, entre los que destacan la proporción anormal de cadenas ligeras libres en suero (FLC), 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 si presentan uno, dos o tres factores, respectivamente.⁶⁻⁸

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 2,5 años, pero en este caso 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, respectivamente.⁹ Otros factores predictores de aparición precoz de síntomas son el fenotipo aberrante de células plasmáticas o el patrón evolutivo del componente monoclonal (CM) progresivo (*evolving*), caracterizado por un incremento continuado del componente M durante el período 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, cercana al hueso o en tejidos blandos, sin afectación de la médula ósea y del CM ausente o de poca cuantía. El plasmocitoma óseo responde bien a la radioterapia y no requiere tratamiento sistémico, aunque el 75% de pacientes acabarán desarrollando MM tras el tratamiento.

Equipo de desarrollo de la Guía

Autores

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

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

Carme Auñón Sanz. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Cristina Espí 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 y Tierras del Ebro.

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 radioterápica. 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 radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Deborah Moreno-Alonso. Directora Académica Programa e-oncología. ICO

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 Escarré. Hematólogo. Servicio de Hematología. ICO-Camp de Tarragona y Tierras del Ebro.

Victoria Tuset Bertran. Oncóloga de radioterapia. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Ramona Vergés Capdevila. Oncóloga de radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica.

María Vuelta. Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora Proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de área. ICO.

Consuelo Jordán de Luna. Coordinadora Proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica especialista de área. ICO.

Albert Oriol Rocafiguera. Hematólogo. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Badalona.

Soporte editorial

Marta Fontanet Bassas

Colaboradores

Miembros: **Cristina Baca Cano.** Servicio de Hematología. ICO-L'Hospitalet. **Gabriela Bustamante Ramírez.** Servicio de Hematología. ICO-L'Hospitalet. **Elena Cabezudo 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.

Grupo 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 Metropolitana 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 Metropolitana Sud. **Iván Sánchez**, facultativo especialista en Medicina Nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metropolitana 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.

Grupo de atención farmacéutica de la Red Catalana de Atención Oncológica.

Miembros:

Hospital de Palamós: **Marta Mullera**, **Sílvia Armengol**, **Núria Bosacoma**. Hospital de Figueras: **Virginia Gol**, **Ferran Bosacoma**. Corporación Blanes-Calella: **Julia García**, **P Pena**, **Eva Martínez**. IAS: **Dolors Malla**, **Rosa Sacrest**. ICO-Girona: **Jordi Rubió**, **David Gallardo**, **Maria López**, **Nuri Quer**. Hospital Olot: **Irina Aguilar**, **Pilar Alemany**. Hospital Campdevàrol: **Gemma Basagaña**, **Leonor Munell**. Hospital Municipal de Badalona: **Nieves Muro**, **Begoña Pascua**. Hospital Esperit Sant: **E. Fernández**, **Miriam Maroto**. Hospital de Mataró: **Teresa Gurrera**, **M. Plensa**, **Pilar Lianes**. ICO-Badalona: **Marta Munné**, **Juan Manuel Sancho**, **Elisabeth Mompradé**. Hospital Garraf y Hospital Vilafranca: **M. Castany**, **Antoni Asensio**, **Yolanda Calafell**, **Glòria Alba**. Hospital d'Igualada: **Sílvia Mendiola**, **Fermí Capdevila**. CSI: **Ferran Losa**, **Berta Gracia**. ICO DiR: **Sandra Fontanals**, **Mercedes Martínez Villacampa**, **Elena Cabezudo**. Hospital Martorell: **Mónica Estelrich**, **Eva Sánchez**, **Marta Martí**. Hospital Joan XXIII: **Maria Vuelta**, **Laura Canadell**, **Josep Sarrà**. Hospital Tortosa: **Esther Julián**. Hospital Pius de Valls: **Josep Torrent**. Plan Director de Oncología: **Josep Alfons Espinàs**. CatSalut: **Míriam Vidal**, **Jordi Peláez**, **Ariadna Pérez**, **Josep Llop**, **Mónica Palacios**. ICO Corporativos: **Vicent Valentí**, **Ana Clopés**, **Cristina Ibáñez**, **Javier Martínez**, **Olalla Montero**, **Paula Maté**, **Francesc Soler**, **Montse Rey**.

Comisión Farmacoterapéutica del ICO

Revisores externos

Eugenia Abella Monreal. Servicio de Hematología Clínica. Hospital del Mar. Barcelona
Palmira Foro Arnalot. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsables del área de evidencia científica

Anna Clopés Estela. Jefe de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.
Ricardo Mesía Nin. Jefe de Servicio Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. ICO-Badalona
Josep Taberbero. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Ramon Salazar Soler. Dirección General. Institut Català d'Oncologia.
Vicent Valentí Moreno. Dirección Asistencial Corporativa. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses.

No ha habido ningún tipo de financiación externa y las entidades que financian el ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta Guía.

Revisión de la literatura: fuentes consultadas

National Guideline Clearinghouse	Enlace a National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Enlace a Guíasalud
Guidelines International Network (GIN)	Enlace a Guidelines International Network
GPC del NICE	Enlace a GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	Enlace a The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Enlace a Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Enlace a National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Enlace a Cancer Care Ontario
ESMO	Enlace a la ESMO
ASCO	Enlace a la ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Enlace a la Agency for Health Research and Quality

Bases de datos

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

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

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

Por lo general, se prefiere 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 como mínimo de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial de sesgo o de metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metanálisis de este tipo de ensayos o 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

Grado	Origen de la 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 insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Listado de abreviaciones

AA	Acontecimientos adversos
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AINE	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
ATB	Antibiótico
ATV	Acontecimientos tromboembólicos venosos
Auto-TPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
BJ	Proteína de Bence-Jones
BP	Combinación de bendamustina + prednisona
VTP	Combinación de bortezomib + talidomida + prednisona
BTZ	Bortezomib
BVAP	Combinación de vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona
CM	Componente monoclonal
CRAB	Criterios de afectación orgánica relacionados con el mieloma
CTd	Combinación de ciclofosfamida + talidomida + dexametasona
CTV	Volumen tumoral clínico
D-VMP	Combinación de VMP + daratumumab
D-VRd	Combinación de bortezomib + lenalidomida + dexametasona + daratumumab
D-VTd	Combinación de bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab
Dexa	Dexametasona
DRd	Combinación de daratumumab + lenalidomida + dexametasona
DS	Sistema Durie y Salmon
DVd	Combinación de bortezomib + dexametasona + daratumumab
EE	Enfermedad estable
EF	Electroforesis
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EMR	Enfermedad mínima residual
ERE	Eventos relacionados con el esqueleto
EV	Endovenosa
FEE	Fármacos estimulantes de la eritropoyesis
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
FLC	Cadenas ligeras libres en suero
FLCA	Prueba de las cadenas ligeras libres en suero
G8	<i>Geriatric 8</i>
GEM	Grupo Español de Mieloma
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
GTV	Volumen tumoral macroscópico

Listado de abreviaciones

Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HCO	<i>High cut-off</i>
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index</i>
HDT	Tratamiento a dosis altas
I-VRd	Combinación de bortezomib + lenalidomida + dexametasona + isatuximab
ICO	Institut Català d'Oncologia
IFM	<i>Intergroupe Francophone du Myeloma</i>
Ig	Inmunoglobulina
IKd	Combinación de isatuximab + carfilzomib + dexametasona
ILROG	<i>International Lymphoma Radiation Oncology Group</i>
IMiDs	Inmunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IP	Inhibidor del proteasoma
IPd	Combinación de isatuximab + pomalidomida + dexametasona
IR	Insuficiencia renal
ISS	<i>International Staging System</i>
ITT	Intención de tratar
ITU	Infección del tracto urinario
IV	Intravenosa
Kd	Combinación de carfilzomib + dexametasona
KRd	Combinación de carfilzomib + lenalidomida + dexametasona
LCP	Leucemia de células plasmáticas
LDH	Lactato-deshidrogenasa
LEN	Lenalidomida
MBRP	Muy buena respuesta parcial
MM	Mieloma múltiple
MMQ	Mieloma múltiple quiescente
MP	Combinación de melfalán + prednisona
MPR	Combinación de melfalán + prednisona + lenalidomida
MPT	Combinación de melfalán + prednisona + talidomida
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
NP	Neuropatía periférica
nRC	Respuesta casi completa
ONM	Osteonecrosis de mandíbula
OP	Objetivo primario
OR	Oral

Listado de abreviaciones

OS	Objetivo secundario
Pd	Combinación de pomalidomida + dexametasona
PDN	Prednisona
PE	Progresión de la enfermedad
PET	Tomografía por emisión de positrones
PSE	Plasmocitoma solitario extramedular
PVd	Combinación de bortezomib + dexametasona + pomalidomida
R-ISS	ISS revisado
R-MCS	<i>Revised Myeloma Comorbidity Score</i>
RANKL	Receptor activador del factor nuclear kappa-B
RC	Respuesta completa
RCm	Respuesta completa molecular
RCr	Respuesta completa rigurosa
Rd	Combinación de lenalidomida + dexametasona
RM	Resonancia magnética
RMN	Resonancia magnética nuclear
RP	Respuesta parcial
SC	Subcutánea
SG	Supervivencia global
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines</i>
SLA	Supervivencia libre de acontecimiento
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAL	<i>Talidomida</i>
TC	Tomografía computarizada
Td-PACE	Combinación de talidomida + dexametasona + cisplatino + doxorubicina + ciclofosfamida + etopósido
THP	Tiempo hasta la progresión
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TR	Tasa de respuesta
TRPV1	Receptor de potencial transitorio vaniloide 1
TRPV8	Receptor de potencial transitorio de melastina 8
TVP	Trombosis venosa profunda
VAd	Combinación de vincristina + doxorubicina + dexametasona
VBAd	Combinación de vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona
VBCMP	Combinación de vincristina + carmustina + ciclofosfamida + melfalán + prednisona
VCD	Combinación de bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona

Listado de abreviaciones

Vd	Combinación de bortezomib + dexametasona
VES-13	<i>Vulnerable Elderly Survey</i>
VGI	Valoración Geriátrica Integral
VHB	Virus de la hepatitis B
VHIO	Vall d'Hebron Instituto de Oncología
VMCP	Combinación de vincristina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona
VMP	Combinación de melfalán + prednisona + bortezomib
VRd	Combinación de bortezomib + lenalidomida + dexametasona
VTd	Combinación de bortezomib + talidomida + dexametasona
VHS	Virus del herpes simple
VVZ	Virus de la varicela-zóster

Índice

A. Descripción y diagnóstico del mieloma múltiple	15
A.1. Presentación clínica.....	15
A.2. Estudio diagnóstico recomendado	16
A.3. Concepto de enfermedad activa y criterios de tratamiento.....	20
A.4. Estadiaje.....	21
A.5. Criterios de respuesta ^{17,23-25}	23
B. Tratamiento primario del mieloma múltiple y del plasmocitoma: revisión de la evidencia y recomendaciones	27
B.1. Plasmocitoma solitario	27
B.1.1. Plasmocitoma solitario óseo	27
B.1.2. Plasmocitoma solitario extramedular.....	28
B.2. Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple	29
B.2.1. Tratamiento de inducción en pacientes candidatos a trasplante autólogo.....	29
B.2.2. Intensificación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	30
B.2.3. Mantenimiento post-TPH.....	31
B.2.4. Tratamiento de inducción de primera línea de los pacientes no candidatos a dosis altas de melfalán	44
B.2.5. Tratamiento posinducción o mantenimiento de primera línea de los pacientes que no han recibido melfalán a dosis altas	45
C. Tratamiento de segunda línea del mieloma en recaída o refractario.....	51
C.1. Introducción y definiciones.....	51
C.2. Revisión de la evidencia	52
C.2.1. Progresión en el paciente libre de tratamiento y no expuesto o sensible a lenalidomida	52
C.2.2. Paciente en progresión durante el mantenimiento con lenalidomida	52
C.3. Progresión resistente a daratumumab en pacientes no expuestos a lenalidomida..	53
D. Tratamiento de tercera línea o posteriores	54
D.1. Opciones que hay que considerar en situaciones específicas de recaída y sin disponibilidad de ensayos clínicos.....	56
E. Tratamientos complementarios	68
E.1. Radioterapia del dolor y la compresión medular.....	68
E.2. Insuficiencia renal e hipercalcemia	69

E.3. Enfermedad ósea y administración de bifosfonatos.....	70
E.4. Profilaxis de la infección en el mieloma múltiple.....	71
E.5. Profilaxis de las complicaciones trombóticas asociadas a talidomida, lenalidomida y pomalidomida	72
E.6. Manejo de la neuropatía periférica.....	73
E.7. Manejo de la anemia	74
F. Cuidados y soporte en el mieloma múltiple.....	78
F.1. Cuidados de enfermería	78
F.2. Atención de soporte	79
F.2.1. Cuidados paliativos	79
F.2.2. Hematogeriatria.....	80
Anexo 1. Seguimiento del mieloma múltiple	82
Anexo 3. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia de células plasmáticas	87
Anexo 4. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados.....	90
Bibliografía.....	92

A. Descripción y diagnóstico del mieloma múltiple

A.1. Presentación clínica

El motivo más frecuente de consulta y sospecha de mieloma múltiple 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 (ver Tabla 1).

La presencia de componente monoclonal en suero u orina se da en más del 95% de los pacientes con MM (ver 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 MM IgE e IgM, excepcionales (<1%). En el 93% de pacientes, el CM se puede detectar en suero por electroforesis (EF) 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 libres 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 el CM y la 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 naïf 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 del 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/o en orina de la Ig producida por las células mielomatosas.
- La valoración de la masa tumoral inicial y el estadiaje 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 en orina, que adicionalmente son clave para el diagnóstico diferencial del MM respecto a la GMSI (ver Tabla 2). El hemograma, la calcemia, la creatinina y las pruebas diagnósticas por imagen permiten distinguir el MM activo del MM quiescente (ver 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 debe 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. En cuanto a la lactato-deshidrogenasa (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 del hemograma. 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 (RC).¹⁵

El fenotipaje y el estudio genético mediante la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés) 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 (EMR) en pacientes respondedores que consiguen una respuesta 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 (RM) en caso de sospecha de compresión medular o plasmocitoma de raquis o de partes blandas. • Biopsia dirigida en caso de sospecha de plasmocitoma solitario óseo o extraóseo. • Punción/biopsia con tinción de rojo Congo de la grasa subcutánea, mucosa rectal u órgano implicado, en caso de sospecha de amiloidosis. • Ecocardiograma, en caso de sospecha de amiloidosis cardíaca. • Dosificación de IgD, IgE y cadenas ligeras libres en suero, en caso de 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 TC de cuerpo entero de baja irradiación o resonancia magnética nuclear (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 la técnica de elección, debiendo considerarse únicamente como opción en caso de que no sea posible realizar las pruebas de imagen estándar.

Tabla 3. Técnicas de imagen consensuadas en el grupo de trabajo de acuerdo con la evidencia disponible¹⁷⁻¹⁸

Técnica de imagen recomendada	
GMSI de alto riesgo (no IgM) o mieloma múltiple asintomático (o <i>smoldering MM</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • RM (de difusión): de cuerpo entero si está disponible; o en caso contrario, de raquis y pelvis. • TC baja dosis: alternativa en los centros que no dispongan de RM. Si las anteriores son positivas, se recomienda completar el estadiaje mediante PET/TC. • 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"> • Estadiaje 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 el estadiaje 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.

PET = tomografía por emisión de positrones; RM = resonancia magnética; TC = tomografía computarizada

La Tabla 4 recoge los diferentes criterios diagnósticos que permiten diferenciar las tres entidades clínicas mencionadas: GMSI, MMQ y MM activo.

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*	≥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>Acontecimiento 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>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. <p>Para diagnosticar un MM no secretor (sin componente monoclonal) se necesita un valor de plasmocitosis medular >30%.</p>		

FLCA = prueba de las cadenas ligeras libres en suero; FLC = cadenas ligeras libres en suero.

*Si se cumple cualquiera de los dos criterios.

¹ Acontecimientos definitorio de mieloma.

² FLC afecta debe ser ≥100 mg/L.

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

No existe 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 progresión (SLP) de estos pacientes 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 CRAB, *ver Tabla 5*) o bien biomarcadores de malignidad que anticipan la aparición de daño orgánico en un plazo inferior al año (*ver 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 o inmunoparesia (disminución del nivel de las inmunoglobulinas normales policlonales no implicadas en el MM) pueden considerarse criterios de tratamiento. En cuanto 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. Acontecimientos definitivos de mieloma: lesiones en órganos diana (CRAB, por su acrónimo en inglés) 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, TC o PET-TC 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	

¹FLC afectada debe ser ≥100 mg/L.

²Cada 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, y el *International Staging System* (ISS), de 2003 (ver Tabla 5).²⁰ 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 se dividen en tres estadios en proporciones similares. Concretamente, los pacientes con ISS de riesgo bajo, intermedio y alto constituyen el 28%, 39% y 33%, respectivamente, 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 mediante 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 mediante FISH y la determinación de la LDH, clasificando a los pacientes en tres grupos pronósticos con supervivencia global (SG) a 5 años del 82%, 62% y 40%, respectivamente.²²

Tabla 6. Sistemas de estadiaje del MM

Estadios de Durie y Salmon ²⁰	
I*	<p>Todos los siguientes:</p> <p>Hemoglobina >100 g/L Calcio sérico corregido <12 mg/dL Rx seriada ósea normal o detección de plasmocitoma solitario</p> <p>Componente monoclonal poco elevado: IgG <50 g/L IgA <30 g/L BJ <4 g/24 horas</p>
Sin criterios de estadio I ni III	
III	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <p>Hemoglobina <85 g/L Calcio sérico corregido >12 mg/dL Lesiones líticas en >2 áreas óseas</p> <p>Componente monoclonal elevado: IgG >70 g/L IgA >50 g/L BJ >12 g/24 horas</p>
Subclasificación:	<p>A Creatinina sérica <2 mg/dL B Creatinina sérica >2 mg/dL</p>
Estadios del <i>International Staging System (ISS)</i> 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 ²²	
I	ISS estadio I, citogenética de riesgo estándar** y LDH normal
II	No cumple criterios de R-ISS I ni R-ISS III
III	ISS estadio III y citogenética de alto riesgo y/o LDH elevada***

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

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

**Citogenética de riesgo estándar: ausencia 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 elevada: LDH sérica superior al límite de la normalidad.

A.5. Criterios de respuesta^{17,23-25}

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 mediante las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor), hay que considerar la RC si se alcanza una ratio normal (entre 0,26 y 1,65) en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios. <p>En pacientes que presentan RC pueden definirse dos subgrupos con mayor profundidad de respuesta:</p> <p>Respuesta completa rigurosa (RCr)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ratio 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 mencionados de RC, ASO-PCR negativa (sensibilidad 10^{-5}).
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<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). <p>* En pacientes en los que la enfermedad sólo puede medirse mediante las cadenas libres en suero (mieloma oligosecretor) hay que considerar MBRP si se consigue una disminución $>90\%$ de la diferencia de niveles entre la cadena afecta y la no afecta en dos determinaciones consecutivas, además del resto de criterios.</p>
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). <p>* 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 afecta y los de la cadena no afecta; 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 $\geq 30\%$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Además del criterio previo, si en el momento basal se han detectado plasmocitomas medibles de partes blandas, deberán reducirse a $<50\%$ del tamaño basal.

Tabla 7. Criterios de respuesta del MM

Respuesta	Criterios
Respuesta menor (RM)	<p>Esta categoría es aplicable únicamente a pacientes con mieloma en recaída/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, hay que considerarla de forma separada a la 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%, en el caso de existir plasmocitomas medibles en el momento 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)	<ul style="list-style-type: none"> No presenta criterios de RC, MBRP o RP, pero tampoco de progresión (hay que incluir la RM como subgrupo de la EE).
Progresión de la enfermedad (PE)	<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 afecta y no afecta. 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.
Recaída clínica	<p>La recaída clínica requiere como mínimo uno 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 un dato 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).

Tabla 7. Criterios de respuesta del MM

Respuesta	Criterios
	<ul style="list-style-type: none"> 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 (únicamente para supervivencia libre de enfermedad)	<p>Como mínimo uno de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reaparición 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 (únicamente para supervivencia libre de enfermedad)	<p>Como mínimo uno 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 <i>Next Generation Sequencing</i> (NGS), o positividad de prueba de imagen por recurrencia del mieloma). Reaparición 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 de la tabla).

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 en el caso de sospecha clínica de progresión.

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

En el 2016 se publicaron 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 el IMWG

Respuesta	Criterios ¹
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (por citometría de flujo <i>Next Generation Flow</i> y/o <i>Next Generation Sequencing</i> [NGS]) y por imagen, tal como se define debajo de la tabla, 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	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo (<i>Next Generation Flow</i>) ³ en aspirado de médula ósea, usando el procedimiento estándar según <i>EuroFlow</i> 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 <i>Lymphosight</i> [®] (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 (<i>Next Generation Flow</i>) o NGS y desaparición de cada área de incremento del radiotrazador detectada mediante PET-TC basal o previo, o disminución a un SUV (<i>standardised uptake value</i>) 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/auto-TPH, consolidación, mantenimiento). Las pruebas de EMR deben iniciarse solo cuando se sospeche respuesta completa. Todas las categorías de EMR también requieren que no exista evidencia de lesiones óseas nuevas o progresivas, en el caso de haberse realizado 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 mediante la citometría de flujo paramétrica (MFC, por sus siglas en inglés) o por 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. 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 Forum* son de un mínimo de 40 Gy en 20 fracciones.³⁶ Se ha descrito una relación entre dosis y control local en función del volumen tumoral.^{34,37-38,59,67,69} Así, en lesiones de más de 5 cm las dosis recomendadas son entre 40-50 Gy. Las guías del *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) recomiendan dosis de 35 Gy a 40 Gy para lesiones <5 cm y dosis de 40-50 Gy para lesiones ≥5 cm.³⁹⁻⁴⁰ El volumen tumoral clínico (CTV, por sus siglas en inglés) ha de incluir el volumen tumoral macroscópico (GTV, por sus siglas en inglés) con un margen de 0,5 cm a 3 cm en función de la localización y respetando estructuras anatómicas. En las guías NCCN versión 1. de 2020, las dosis recomendadas son de 40-50 Gy a 1,8-2 Gy/fracción en el campo afectado (*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 (PSE) 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 epistaxis.⁴² La resonancia magnética (RM) es de elección para las lesiones que afectan tejidos blandos y para los plasmocitomas localizados en el área de cabeza y cuello. La tomografía por emisión de positrones (PET) es necesaria para determinar 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 diana tiene que 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 el 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 mediastínica masiva (*bulky*) o cuando existe enfermedad ganglionar probada.⁴⁹ La recaída 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 con margen afecto suficiente (0,5 a 3 cm) a dosis de 40 Gy 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 que muestran respuesta al tratamiento se benefician de un tratamiento continuado de mantenimiento, habitualmente con alguno de los fármacos empleados en la inducción que sea factible administrar de forma prolongada. Los pacientes en recaída pueden beneficiarse de combinaciones similares con la incorporación de fármacos distintos a los que han fracasado en la línea o líneas de tratamiento previas.

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 progenitores hematopoyéticos, 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, así como que no incluya fármacos que puedan reducir la capacidad de movilización de progenitores hematopoyéticos.

La combinación de bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) demostró superioridad en tres estudios de Fase III aleatorizados sobre los estándares previos de talidomida y dexametasona (estudio del grupo italiano GIMEMA [GIMEMA MM-BO 2005] y el Grupo Español de Mieloma [GEM]) o de bortezomib y dexametasona [estudio del *Intergroupe Francophone du Myeloma* (IFM)], y dispone de indicación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como de precio y reembolso en nuestro país.⁵¹ 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 los días 1, 4, 8 y 11; 8 dosis de dexametasona (40 mg días 1-4, 9-12) y talidomida continuada escalándola de 50 a 200 mg/día según tolerancia. El principal efecto indeseado que debe controlarse con el esquema de tratamiento 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 TPH y probablemente es tan eficaz como la anterior y menos tóxica.⁵²⁻⁵⁴ A pesar de ello, no existe ningún estudio comparativo directo con VTd.

Recientemente, varios estudios de 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 (IP), inmunomodulador y dexametasona (VTd, VRd o KRd). De todos ellos, el único que ya ha publicado resultados es el estudio pivotal CASSIOPEIA de Fase III, que compara el estándar VTd con VTd asociado a daratumumab. El estudio CASSIOPEIA ha demostrado un beneficio de bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab (D-VTd), en comparación con VTd, en la tasa de

respuestas completas estrictas (29% vs. 20%) y en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 44 meses de seguimiento, mediana no alcanzada con D-VTd vs. 51,5 meses con VTd (HR = 0,58 [0,47-0,72]; $p < 0,0001$), por lo que ha sido aprobado como tratamiento de inducción por la EMA y por las autoridades estatales.⁵⁵

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 el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) frente a estrategias alternativas de consolidación han demostrado de forma sistemática mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la rama del TPH.^{53,60-62} Melfalán (200 mg/m²) es el régimen de acondicionamiento estándar.⁶³⁻⁷⁰ La dosis de melfalán debe ajustarse en el caso de pacientes que presentan insuficiencia renal. Es recomendable obtener progenitores hematopoyéticos 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 (RP) durante la inducción (enfermedad estable) debe valorarse de forma individualizada si hay que proceder 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. TPH autólogo en tándem y TPH autólogo-alogénico en tándem

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 la inducción y el 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, y teniendo en cuenta 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-alogénico en tándem 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-alogénico en tándem de intensidad reducida en pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. Estos pacientes no están representados en ninguno de los ensayos clínicos pivotaes comentados anteriormente y presentan un pronóstico infausto con un abordaje estándar (ver Anexo 3).^{62,74-85}

B.2.3. Mantenimiento post-TPH

Tras una inducción óptima y un trasplante de progenitores hematopoyéticos, 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 de 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 la lenalidomida.

Tres estudios aleatorizados de Fase III han analizado el papel del mantenimiento con lenalidomida post-TPH autólogo.^{77-78,86} El objetivo primario (OP) de estos tres estudios fue la SLP, y los tres demostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte con lenalidomida de mantenimiento, en comparación con placebo/observación. Además, el estudio más sólido demostró un aumento significativo de la SG.⁸⁷ El beneficio en términos de SLE y SG se confirmó en un metanálisis de los tres ensayos.⁸⁸

El inhibidor del proteasoma oral ixazomib también ha evidenciado eficacia como mantenimiento frente al placebo.⁸⁹ 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 parte de la EMA.

Asimismo, se ha evaluado el tratamiento de mantenimiento con daratumumab (estudio CASSIOPEIA), aunque no se ha convertido en estándar de tratamiento debido a que, en este ensayo, daratumumab de mantenimiento durante 2 años fue únicamente beneficioso en términos de supervivencia libre de progresión en el subgrupo de pacientes que no había recibido daratumumab durante la inducción (HR = 0,39 [0,24 – 0,47]), sin presentar beneficio en el subgrupo de pacientes tratados con daratumumab en el tratamiento de inducción (HR = 1,05 [0,73 – 1,51]) con diferencias inter e intragrupales en este subgrupo preespecificado (p de interacción <0,0001).⁵⁵

Recomendaciones

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 recomendada es BTZ + TAL + DEXA con daratumumab (D-VTd). *Nivel 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 de igual eficacia que VTd, así como las combinaciones de BTZ + LEN + DEXA con isatuximab o daratumumab (I-VRd, D-VRd) como probablemente más eficaces que VRd, en base a datos publicados, que no son aún los de registro, por lo que la presente recomendación será revisada cuando se disponga de indicación por parte de las agencias reguladores y existan condiciones de precio y reembolso.

En pacientes que alcancen al menos una enfermedad estable tras la inducción, se realizará, en el caso de no existir 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 CD 34/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 pueden beneficiarse del TPH (*nivel de evidencia IIB*), pero esta opción debe valorarse de forma individualizada frente a un tratamiento de segunda línea y posteriormente TPH.

El TPH autólogo en tándem o el TPH autólogo-alogénico en tándem 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 iniciar un tratamiento de mantenimiento tras la recuperación de cifras hemoperiféricas o a los 90-100 días del TPH en los pacientes con ≥RP post-TPH autólogo. El tratamiento recomendado es lenalidomida 10 mg/día hasta la progresión (*nivel de evidencia IA*).

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
90	Cavo et al. <i>Blood</i> 2007	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH. Análisis por ITT.	- Exptal.: VTd (x 3 ciclos) (n = 199) - Ctrl.: tal/dexa (x 3 ciclos) Doble auto-TPH posterior (n = 200)	Objetivos primarios: - TR (RP + RC) pre-1º TPH: 92% vs. 78,5%; $p < 0,001$ - Tasa de RC pre-1º TPH: 21% vs. 6%; $p < 0,001$ - TR (\geq MBPR) pre-1er TPH: 61% vs. 30%; $p < 0,001$ Objetivos secundarios: - SLP a 2 a.: 90% vs. 80%; $p = 0,009$ - Neuropatía periférica grado 3/4: 9% vs. 2,5%; $p = 0,005$
51	Actualización Cavo et al. (GIMEMA) <i>The Lancet</i> 2010	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH. Análisis por ITT. Seguimiento de 36 meses.	- Exptal.: VTd (x 3 ciclos) (n = 241) - Ctrl.: tal + dexa (x 3 ciclos) Doble auto-TPH posterior (n = 239)	Objetivo primario: - TRC + nRC posinducción: 31% vs. 11%; $p < 0,0001$ Objetivos secundarios: - TRC + nRC post. doble auto-TPH y consolidación: 62% vs. 45%; $p = 0,0002$ - THP o recaída a 3 años: 29% vs. 39%; $p = 0,0061$ - SLP a 3 a.: 68% vs. 56%; $p = 0,0057$ - SG a 3 a.: 86% vs. 84%; $p = 0,30$ - AA grado 3/4: 56% vs. 33%; $p < 0,0001$
59	Actualización Cavo et al. (GIMEMA) <i>Blood</i> 2012	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH. Análisis por protocolo (incluye 321 pacientes).	- Exptal.: VTd (x 3 ciclos) (n = 241) (PP = 160) - Ctrl.: tal/dexa (x 3 ciclos) Doble auto-TPH posterior (n = 239) (PP = 161) (N = 321)	Objetivo primario: - TRC + nRC posinducción: 33,1% vs. 13,7%; $p = 0,0001$ Objetivos secundarios: - TRC + nRC post doble auto-TPH y consolidación: 73,1% vs. 60,9%; $p = 0,020$ - THP o recaída a 3 a.: 39% vs. 52%; $p = 0,040$ - SLP a 5 a.: 62% vs. 49% HR = 0,69 (0,48-0,99); $p = 0,042$ - SG a 3 a.: 90% vs. 88% HR = 0,72 (0,33-1,54); $p = 0,395$ - AA = 16,2% vs. 4,9%; $p = 0,001$

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
91	Rosiñol et al. <i>Blood</i> 2012	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH Análisis por ITT. Seguimiento de 35,2 meses.	- Br1: VTd (x 6 ciclos) - Br2: VBCMP/VBAd x 4 → bortezomib (x 2 ciclos) - Ctrl.: tal/dexa (x 6 ciclos) Auto-TPH posterior (N = 386)	Objetivos primarios: - TRC posinducción: 35% vs. 14% vs. 21%; p = 0,001; p = 0,01 - Tasa de RC post. auto-TPH: 46% vs. 24%; p = 0,004; p = 0,2 Objetivos secundarios: - SLP a 2 a. (m.): 56,2 vs. 28,2; p = 0,01 - SG a 4 a. = 74% vs. 65%; p = NS - AA gr. 3/4: 14% vs. 5%
92	Rosiñol et al. <i>Blood</i> 2019	Análisis de respuesta agrupado.	1) Después del TPH 2) Después de la consolidación	- RP o mejor: (1) 372 (81,2) y (2) 369 (80,6) - RC: (1) 202 (44,1) y (2) 230 (50,2) - MBRP: (1) 142 (31,0) y (2) 116 (25,3) - RP: (1) 28 (6,1) y (2) 23 (5,0) - MBRP o mejor: (1) 344 (75,1) y (2) 346 (75,5) - EE: (1) 6 (1,3) y (2) 1 (0,2) - PE: (1) 4 (0,9) y (2) 1 (0,2) - No evaluable: (1) 76 (16,6) y (2) 87 (19,0)
93	Moreau P et al. IFM <i>Blood</i> 2011	Fase III, aleatorizado, abierto. Pacientes con MM no tratados previamente, candidatos a TPH.	- Exptal.: VTd (x 4 ciclos) (n = 100) - Ctrl.: Vd (x 4 ciclos) (n = 99) Auto-TPH posterior (N = 199)	Objetivo primario: - TRC posinducción: 13% vs. 12%; p = 0,74 Objetivos secundarios: - TR (RC + MBRP) posinducción: 49% vs. 36%; p = 0,05 - TR (RC + MBRP) post. auto-TPH: 74% vs. 58%; p = 0,02 - Neutropatía periférica gr. 3/4: 3% vs. 11% Mediana de seguimiento de 32 meses.
94	Mai EK et al. <i>Leukemia</i> 2015	Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	- Ctrl.: bortezomib + doxorubicina + dexametasona - Exptal.: VCd - Auto-TPH posterior - Consolidación con LEN (N = 504)	Objetivo primario: - ≥MBRP: 37,0% (93) vs. 34,3 (86%); p = 0,58 Objetivos secundarios: - ≥CR: 8,4% (21) vs. 4,4% (11); p = 0,10 - ≥RP: 72,1% (181) vs. 78,1% (196); p = 0,15

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
95	Durie et al. <i>The Lancet</i> 2017 SWOG S0777	Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	- Ctrl.: Rd - Exptal.: VRd (N = 525)	Objetivo primario: - SLP (m.): HR = 43 (39–52) vs. HR = 30 (25–39); p = 0,0018 (HR = 0,712; IC96%: 0,560–0,906)
53	Attal et al. <i>NEJM</i> 2017	Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	Inducción VRd (x 3 ciclos) y aleatorización, consolidación: - Exptal.: VRd (x 5 ciclos) Lenalidomida 10 mg (a partir del 3 ^{er} mes 15 mg opcional) - Ctrl.: melfalán + TPH → VRd (x 2 ciclos) (N = 700)	Objetivo primario: - SLP: 36 vs. 50 HR = 0,65; IC95% (0,53-0,80); p <0,001 Objetivos secundarios: - SG a 4 a.: 82% vs. 81% - HR = 1,16 (0,80-1,68); p = 0,87 - AA grado 3 o 4 significativamente más comunes en el grupo de TPH que en el grupo VRd: hematológicos (95% vs. 64%; p <0,001), gastrointestinales (28% vs. 7%; p <0,001) e infecciones (20% vs. 9%, p <0,001).
92	Rosiñol et al. 2019	Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	- VRd (x 6 ciclos) seguido de busulfán IV 9,6 mg/Kg + melfalán 140 mg/m ² - Melfalán 200 mg/m ² (N = 458)	Objetivo primario: - SLP: no se reporta, ya que los datos no son suficientemente maduros. 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 MBRP o mejor fue del 66,6%. Se observaron tasas similares en pacientes con citogenética de alto riesgo (tasa de RC, 34,8%; tasa de MBRP o mejor, 70,7%). Datos de supervivencia inmaduros.
96	Moreau et al. CASSIOPEIA 2019	Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	Parte 1: Pre-TPH (x 4 ciclos) y post-TPH (x 2 ciclos) - Exptal: D-VTd - Ctrl.: VTd Parte 2: - Observación vs. mantenimiento (N = 1.074)	Objetivo primario: - RC después de consolidación: 157 (29%) vs. 110 (20%); HR = 1,60 (1,21–2,12); p = 0,0010 Objetivos secundarios: - SLP 18 meses: HR = 93% (90–95) vs. HR = 85% (81–88); HR = 0,47; IC95% (0,33–0,67); p <0,0001 - SG = NA vs. NA; HR = 0,43; IC95% (0,23–0,80) - AA = 251 (47%) vs. 255 (47%)

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
55	Moreau et al. CASSIOPEIA 2021	Actualización. Fase III, prospectivo, abierto, aleatorizado.	Parte 1: Pre-TPH (x 4 ciclos) y post-TPH (x 2 ciclos) - Exptal.: D-VTd - Ctrl.: VTd Parte 2: - Observación vs. Mantenimiento N = 1.074 886 pacientes que presentaron una RP o mejor en la Parte 1 fueron asignados aleatoriamente a daratumumab (442) u observación solamente (444; <i>Figura 1</i>). 373 (84%) de 442 pacientes en el grupo daratumumab y 391 (88%) de 444 pacientes en el grupo de solo observación.	Seguimiento de 35,4 meses (IQR 30,2–39,9) de la segunda aleatorización. - SLP: NA (daratumumab) vs. 46,7 observación HR = 0,53; IC95% (0,42–0,68); $p < 0,0001$ - RC o mejor: 322 (73%) de 442 vs. 270 (61%) de 444 OR = 2,17; IC95% (1,54–3,07); $p < 0,0001$; - TRG: (440 [>99%] de 442 vs. 441 [99%] de 444) - SG NA
97	Richardson <i>N Engl J Med</i> 2022 DETERMINATION	Fase III	- VRd -> movilización -> VRd (x 5 ciclos) (n = 357) - VRd -> melfalán -> TPH VRd (x 2 ciclos) (n = 365)	Seguimiento de 76 meses. Objetivos primarios: - SLP: 46,2 vs. 67,5 HR = 1,53; IC95% (1,23 – 1,91); $p < 0,001$ - RP o mejor: 95,0% vs. 97,5%; $p = 0,55$ - RC o mejor = 42,0% vs. 46,8% ($p = 0,99$)
98	Voorhees, GRIFFIN <i>Blood</i> 2020	Fase II, multicéntrico, aleatorizado.	- D-VRd (n = 104) - VRd (n = 103)	Objetivo primario: - RC profunda: RCr al final de la consolidación post-TPH: 42 (42,4%) vs. 31 (32,0%); OR = 1,57; IC95% (0,87–2,82); $p = 0,068$ Objetivo secundario: - TRG: 99,0% vs. 91,8%; $p = 0,0160$ - Tasa de MBRP o superior: 90,9% vs. 73,2%; $p = 0,0014$

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
99	Goldschmidt GMMG-HD7 <i>The Lancet Haematology</i> 2022	Fase III, abierto multicéntrico. OP Parte 1: EMR negativa después de la terapia de inducción en la ITT. OP Parte 2: SLP a partir de la segunda aleatorización (no objeto de esta publicación)	- Bortezomib + lenalidomida + dexametasona + isatuximab (I-VRd) (n = 331) - Bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd) solos (n = 329) (N = 660)	- EMR negativa posinducción: 166 (50%) vs. 117 (36%); OR = 1,82 IC95% (1,33–2,48); p = 0,00017 - RC: 80 (24 vs. 73 (22%); OR = 1,12; IC95% (0,77–1,63); p = 0,58

AA = acontecimientos adversos; a. = año; BTZ = bortezomib; Ctrl. = control; d = día; dexta = dexametasona; D-VTd = bortezomib + talidomida + dexametasona + daratumumab; EE = enfermedad estable; EMR = enfermedad mínima residual; Exptal. = experimental; gr. = grado; HR = hazard ratio; m. = mes; MBRP = muy buena RP; MM = mieloma múltiple; NA = no alcanzada; nRC = Respuesta casi completa; NS = no significativo; OR = odds ratio; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; PE = progresión de la enfermedad; PP = pacientes por protocolo; RC = respuesta completa; RCr = respuesta completa rigurosa; RG = respuesta global; RP = respuesta parcial; sem. = semana; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; tal. = talidomida; THP = tiempo transcurrido hasta la progresión; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; TR = tasa de respuesta; TRC = tasa de respuesta completa; TRG = tasa de respuesta global; ITT = intención de tratar; tto.: tratamiento; VAd = vincristina + doxorubicina + dexametasona; VBAd = vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona; VBCMP = vincristina + carmustina + ciclofosfamida + melfalán + prednisona; VcD = bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona; VTd = bortezomib + talidomida + dexametasona.

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
100	Moreau et al. Blood 2002 IFM 9502	Fase III, aleatorizado.	VAd (x 3 ciclos) → movilización → acondicionamiento: - Exptal: melfalán 200 mg/m ² - Ctrl: melf 140 mg/m ² + ICT Mantenimiento con IFN en las dos ramas. (N = 282)	Objetivos primarios: - Tasa de RC post-TPH: 35% vs. 29%; <i>p</i> = 0,41 - TR (RC + MBRP) post-TPH: 55% vs. 43%; <i>p</i> = 0,06 Objetivos secundarios: - SG a 45 m.: 65,8% vs. 45,5%, <i>p</i> = 0,05 - SLA (mdna., m.): 20,5 vs. 21; <i>p</i> = 0,6 - Hospitalización post-TPH (mdna., d.): 19 vs. 23; <i>p</i> <0,001 - Días de ATB IV post-TPH (mdna.): 8 vs. 11; <i>p</i> <0,001 - Mucositis grado 3/4: 30% vs. 51%; <i>p</i> <0,001
101	Attal et al. N Engl J Med 2003	Fase III, aleatorizado.	VAd (x 3-4 ciclos) → movilización: - Exptal: auto-TPH x 2 - Ctrl: auto-TPH x 1 Mantenimiento con IFN en las dos ramas (N = 399)	Objetivo primario: - TR (RC+MBRP) post.TPH: 50% vs. 42%; <i>p</i> = 0,10 Objetivos secundarios: - SLA (mdna., m.): 30 vs. 25; <i>p</i> = 0,03 - SLA a 7 a.: 20% vs. 10%; <i>p</i> = 0,03 - SLR (mdna., m.): 36 vs. 29; <i>p</i> <0,01 - SLR a 7 a.: 23% vs. 13%; <i>p</i> <0,01 - SG (mdna. m.): 58 vs. 48; <i>p</i> = 0,01 - SG a 7 a.: 42% vs. 21%; <i>p</i> = 0,01 Objetivos: TPH en tándem mejora significativamente la SG. Análisis por ITT. MM estadio DS II-III, <65 a., NTP. Grupos equilibrados. - Exptal.: 78% llegan al 2º TPH. - Ctrl.: 85% se someten a auto-TPH. Mdna. de seguimiento: 75 m.

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
15	Palumbo et al. NEJM 2014	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM estadio DS I-III, <65 a., candidatos a TPH, no tratados previamente.	Lenalidomida + dexta (x 4 ciclos) - Exptal: melf + PDN + LEN (x 6 ciclos) - Ctrl: melfalán 200/m ² (x 2 ciclos) + auto-TPH (x 1 ciclo) (N = 273)	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.): 22,4 vs. 43,0; p <0,001 Objetivo secundario: - SG a 4 a.: 65,3% vs. 81,6%; p = 0,02 Mediana de seguimiento 51,2 m. Segunda aleatorización mantenimiento: con lenalidomida o placebo. La consolidación con dosis altas de melfalán y posterior auto-TPH mejora la SLP y la SG, en comparación con la terapia MPR.
102	Boccadoro et al. JCO 2013	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM estadio DS I-III, <65 a., candidatos a TPH, no tratados previamente.	Lenalidomida + dexta a dosis bajas (x 4 ciclos) - Exptal.: Melf + PDN + LEN (x 6 ciclos) - Ctrl.: melfalán 200/m ² + auto-TPH (x 1 ciclo) (N = 402)	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.) = 25 vs. 39; p <0,0002 Objetivo secundario: - SG a 4 a.: 72% vs. 70%; p = 0,71 Mediana de seguimiento 45 m. Segunda aleatorización mantenimiento: con lenalidomida o placebo. La consolidación con dosis altas de melfalán y posterior auto-TPH mejora la SLP, en comparación con la terapia MPR. Ninguna diferencia en la SG.
103	Gay F et al. Clin Lymphoma Myeloma Blood 2013	Fase III, aleatorizado. Pacientes con MM estadio DS I-III, <65 a., candidatos a TPH, no tratados previamente.	Lenalidomida + dexta a dosis bajas (x 4 ciclos) - Exptal.: ciclof + dexta + LEN (x 6 ciclos) - Ctrl.: Melf 200/m ² + auto-TPH (x 1 ciclo) (N = 389)	Mediana de seguimiento 27,4 m. Objetivo primario: - SLP a 2 a.: 61% vs. 72% Objetivo secundario: - SG: 92% vs. 88%
104	Attal et al. NEJM 2017		Ver Tabla esquemas de inducción	
97	Richardson PG, N Engl J		Ver Tabla esquemas de inducción	

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

a. = año; ATB = antibiótico; Auto-TPH = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; BVAP = vincristina + carmustina + doxorubicina + prednisona; ciclof = ciclofosfamida; Ctrl. = control; d = día; dexta = dexametasona; DS = sistema Durie y Salmon; Exptal. = experimental; ICT = irradiación corporal total; IFN = interferón; m. = mes; IV = intravenosa; LEN = lenalidomida; mdna. = mediana; MBRP = muy buena RP; melf = melfalán; MPR = melfalán + prednisona + lenalidomida; NTP = no tratados previamente; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; PDN = prednisona; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimiento; SLP = supervivencia libre de progresión; SLR = supervivencia libre de recaída; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; TR = tasa de respuesta; tto. = tratamiento; VAd = vincristina + doxorubicina + dexametasona; VMCP = vincristina + melfalán + ciclofosfamida + prednisona.

Tabla 11. Estudios que evalúan el mantenimiento después del TPH

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
105	Attal et al. Blood 2006 (IFM)	Fase III, aleatorizado. MM STM <65 a. sin tratamiento previo.	Mantenimiento hasta progresión Br. 1: placebo (n = 200) Br. 2: pamidronato (n = 196) Br. 3: talidomida 400 mg/d + pamidronato (201) (N = 597)	Objetivo primario: - SLE a 3 a.: 36% vs. 37% vs. 52%; p = 0,009 Objetivo secundario: - SLR: 38% vs. 39% vs. 51%; p = 0,008 - SG: 77% vs. 74% vs. 87%; p = 0,04
106	HOVON-65 GMMG-HD4 Sonneveld et al. JCO 2012	Fase III, aleatorizado. MM STM <65 a. sin tratamiento previo.	- Exptal: I: (bortezomib + doxorubicina + dexametasona) x 3 → Mov. y melf 200 + auto-TPH Mant. BTZ 1,3/m ² cada 2 sem. x 2 años - Ctrl.: I: VAd x 3 → Mov. y melf 200 + auto-TPH. Mant. tal 50 mg/d. x 2 años (N = 827)	Objetivo primario: - SLP: 35 m vs. 28 m; p = 0,002 - TRG: 78% vs. 54% - RC + MBRP = 42% vs. 14% - SG = 61% vs. 55%; p = 0,07 HR = 0,77 (0,60-1,00) No aleatorizado del mantenimiento. Mediana seguimiento: 41 m. BTZ bien tolerado y aumenta TR post-TPH. MM con citogenética alto riesgo: alo-TPH y no recibieron mantenimiento.
91	PETHEMA/GEM Rosinó et al. Blood 2012	Fase III, aleatorizado. MM STM <65 a. sin tratamiento previo.	Mant. x 3 años: - BTZ 1,3 mg/m ² EV + Tal 100 mg/d cada 3 m. - Tal 100 mg/d INF alfa 3 MU/3 veces/sem. - Exptal.: VT (90) - Ctrl.: Tal (89)/INF (87) (N = 386)	Objetivo primario: - SLP = 78% vs. 63% vs. 49%; p = 0,01 Objetivo secundario: - RC = 23% vs. 11% vs. 19%; NS
87	McCarthy et al. (CALGB 100104) NEJM 2012	Fase III, aleatorizado.	Inclusión después de auto-TPH: - Mantenimiento hasta progresión - Exptal.: LEN 10 mg/d (incremento a 15 mg, si lo tolera) - Ctrl.: placebo (N = 460)	Objetivo primario: - THP: 46 m. vs. 27 m.; p <0,001 Objetivos secundarios: - SLP a 3 a.: 66% vs. 39%; p <0,001 - SLA (m.): 43 vs. 27 - SG a 3 a.: 88% vs. 80%; p = 0,03 (HR = 0,62; IC95%: 0,40-0,95) Actualización a 91 meses:

Tabla 11. Estudios que evalúan el mantenimiento después del TPH

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
				<ul style="list-style-type: none"> - THP (mdna.): 57,3 m. vs. 28,9 m.; $p < 0,0001$ (HR = 0,57; IC95%: 0,46-0,71) - SG: 113,8 m. vs. 84,1 m.; $p = 0,0004$ (HR = 0,60; IC95%: 0,46-0,80)
107	Barlogie et al. Blood 2008 (Arkansas Group)	Fase III, aleatorizado.	Mantenimiento: durante inducción-TPH-mantenimiento - Exptal.: talidomida 400 mg/d - Ctrl.: placebo (N = 668)	MM STM <65 a. STP Objetivo primario: - SLP a 5 a.: 56% vs. 45%; $p < 0,001$ Objetivo secundario: - SG a 8 a.: 67% vs. 65%; $p < 0,09$
108	Lokhorst HM) Blood 2010 (HOVON)	Fase III, aleatorizado.	Mantenimiento: - Exptal: talidomida 50 mg/d - Ctrl.: INF alfa (N = 556)	MM STM <65 a. STP Objetivo primario: - SLP (mdna.): 43 vs. 22; $p < 0,001$ Objetivo secundario: - SG (mdna.): 73 vs. 60; $p = 0,77$
109	Morgan et al. Blood 2012 (MRC UK)	Fase III, aleatorizado.	Mantenimiento hasta progresión - Exptal: talidomida 100 mg/d - Ctrl.: placebo (N = 820)	MM STM <65 a. STP HR = 1,9. Esta cohorte forma parte de un estudio que evalúa otras terapias no-TPH Objetivo primario: - SLP: 30 vs. 23 Objetivo secundario: - SG a 3 a.: 75% vs. 80%; $p = 0,26$
110	Spencer et al. JCO 2009 (Australian Group)	Fase III, aleatorizado.	Mantenimiento durante 12 m. - Exptal: talidomida 200 mg/d + prednisona - Ctrl.: prednisona (N = 243)	MM STM <65 a. STP Objetivo primario: - SLP a 3 a.: 42% vs. 23%; $p < 0,001$ Objetivo secundario: - SG a 3 a.: 86% vs. 75%; $p = 0,004$
111	Stewart et al. Blood 2013 (Canadien NCIC)	Fase III, aleatorizado.	Mantenimiento durante 4 años o progresión - Exptal.: talidomida 200 mg/d + prednisona - Ctrl.: placebo	MM STM <65 a. STP Medna. seguimiento 4,1 años. Objetivo primario:

Tabla 11. Estudios que evalúan el mantenimiento después del TPH

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
			(N = 332)	<ul style="list-style-type: none"> - SLP a 4 a.: 32% (166 pac.) vs. 14% (166 pac.); $p = 0,0001$ (HR = 0,56) - SG a 4 años: 68% vs. 60%; $p = 0,004$ (HR = 0,77)
86	Palumbo et al. NEJM 2014	Fase III, aleatorizado.	<p>Después 1ª aleatorización tratamiento de consolidación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantenimiento hasta progresión - Exptal.: lenalidomida - Ctrl.: placebo <p>(N = 273)</p>	<p>MM STM <65 a. STP</p> <p>Mediana seguimiento: 51,2 m.</p> <p>Tto. I: LEN + dexa</p> <p>1ª aleatorización.: tto. consolidación: melf + PDN + LEN (x 6 ciclos) y melf 200/m² (x 2 ciclos) + auto-TPH (x 1 ciclo).</p> <p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP a 4 a.: 41,9 m. vs. 21,6 m.; $p < 0,001$ <p>Objetivo secundario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG a 3 a.: 88% vs. 79,2%; $p = 0,14$
112	Jackson GH Lancet Oncology 2019	Fase III, abierto de diseño adaptativo.	<p>CTd o CRd o KCRd → melfalán → lenalidomida 25 mg/día (a partir del +100) vs. PBO</p> <p>(N = 1.971)</p>	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP: 39 vs. 20; $p < 0,0001$ (HR = 0,46; IC95%: 0,41-0,53) <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG (mdna.): 66-NA vs. 61-NA - SG a 3 años en candidatos a TPH: 87,5% vs. 80,2%; $p = 0,014$ (HR = 0,87; IC95%: 0,73-1,05) <p>En la población global no se han observado diferencias en la supervivencia.</p> <p>No se ha observado beneficio en el mantenimiento en pacientes no candidatos a TPH.</p>
89	Dimopoulos Lancet 2019 MA TOURMALINE-MM3	Fase III, doble ciego, controlado con placebo.	<p>TPH con melf 200 mg → aleatorización</p> <p>(N = 302)</p> <p>3:2 ratio ixazomib OR o placebo, días 1, 8, 15 c/28 d x 2 años</p>	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP (m.): 26,5 (23,7-33,8) vs. 21,3 (18,0-24,7); $p = 0,0023$ (HR = 0,72; IC95%: 0,58-0,89)

Tabla 11. Estudios que evalúan el mantenimiento después del TPH

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
			(N = 187)	Objetivo secundario: - Profundidad en la respuesta: 139 (46%) vs. 60 (32%) No se observaron diferencias en la CdV.

AA = acontecimientos adversos; BTZ = bortezomib; CdV = calidad de vida; CRd = ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona; CTd = ciclofosfamida + talidomida + dexametasona; Ctrl.: grupo control; d = día; dexa: dexametasona; Exptal.: grupo experimental; EV = endovenosa; gr.: grado; tto: tratamiento; HR = Hazard ratio; INF = interferón, KCRd = carfilzomib + lenalidomida + dexametasona; LEN = lenalidomida; mant. = mantenimiento; m. = mes; MBRP = muy buena respuesta parcial; mdna. = mediana; melf = melfalán; MM = mieloma múltiple; mov. = movilización; NA = no alcanzada; NS: no significativo; OP = objetivo primario; OS = objetivo secundario; pac. = paciente; PBO = placebo; PDN = prednisona; RC = respuesta completa; sem. = semana; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimientos; SLE = supervivencia libre de enfermedad; SLP = supervivencia libre de progresión; SLR = supervivencia libre de recaída; tal = talidomida; THP = tiempo transcurrido hasta la progresión; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; TRG = tasa de respuesta global; ITT = intención de tratar; VAd: vincristina + doxorubicina + dexametasona.

B.2.4. Tratamiento de inducción de primera línea de los pacientes no candidatos a dosis altas de melfalán

El objetivo primario 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 ensayos clínicos de 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 o lenalidomida y dexametasona como tratamiento continuado.¹¹³⁻¹¹⁷ La combinación aprobada melfalán + prednisona + lenalidomida (MPR) no se usa habitualmente por su toxicidad hematológica ni tampoco se ha empleado como control para evaluar combinaciones posteriormente.¹¹⁸ Otras combinaciones como melfalán + prednisona + talidomida (MPT), bendamustina + prednisona (BP), bortezomib + talidomida + prednisona (VTP) o ciclofosfamida + talidomida + dexametasona (CTd) disponen de datos con un menor grado de evidencia y no se han considerado en la evaluación.¹¹⁹⁻¹²⁰

La combinación de melfalán + prednisona + bortezomib (VMP) con daratumumab (D-VMP) ha sido evaluada en un único ensayo clínico de Fase III correctamente diseñado en 706 pacientes de dos grupos bien equilibrados.¹²¹⁻¹²² El grupo control recibió nueve ciclos de VMP 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 detectar diferencias en la SLP, su objetivo primario. Además, tras un seguimiento de 40 meses también se confirmaron diferencias en la supervivencia global (ver Tabla 12).¹²¹ La adición de daratumumab a VMP no incrementó las

discontinuaciones del tratamiento por toxicidad, en comparación con VMP (6,6% de discontinuación con D-VMP y 9,6% de discontinuación con VMP).

La combinación de lenalidomida + dexametasona (estudio FIRST) demostró su eficacia y es un estándar de tratamiento de primera línea en los pacientes no candidatos a trasplante, pero dos combinaciones triples han demostrado superioridad sobre lenalidomida + dexametasona en ensayos aleatorizados de Fase III en términos de SLP (objetivo primario) y SG.

El estudio SWOG S0777 evaluó el estándar de tratamiento previo lenalidomida + dexametasona (Rd), en comparación con VRd durante la inducción.⁹⁵ 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 SLP fue de 43 meses en el grupo VRd, en comparación con 30 meses en el grupo Rd (HR = 0,712; $p = 0,0018$). La supervivencia global fue de 75 meses en el grupo VRd, en comparación con 64 meses en el grupo Rd (HR = 0,709; $p = 0,025$). Desde el punto de vista de la seguridad, la neurotoxicidad de 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, un porcentaje relevante de pacientes eran menores de 65 años y un tercio de los pacientes fueron retirados del ensayo para TPH y censurados en el momento del TPH.

El ensayo clínico MAIA evaluó la combinación Rd (lenalidomida + dexametasona) en comparación con Rd + daratumumab (DRd) en pacientes no candidatos a altas dosis de melfalán.¹²³ El perfil de pacientes de este estudio es más similar al del estudio ALCYONE con D-VMP, ya que no incluyó pacientes potencialmente candidatos a TPH demostrando un beneficio en la tasa de respuestas, respuestas completas, SLP y OS (ver tabla 12).¹²³⁻¹²⁴

No se dispone de datos comparativos entre las tres combinaciones aprobadas VRd, D-VMP y DRd.

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

B.2.5. Tratamiento posinducción 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 (PE) o toxicidad inaceptable después de la inducción. Por lo tanto, 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 la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable al finalizar los 9 ciclos de inducción de VMP y el esquema de inducción con DRd seguir con los tres fármacos de forma indefinida con dosis mensuales de daratumumab a partir del ciclo 7.

El grupo de trabajo encargado de la elaboración de esta Guía considera que las combinaciones D-VMP, VRd y DRd disponen del *máximo grado de evidencia (IA)*, en comparación con estándares previos en el tratamiento de pacientes no candidatos a dosis altas de melfalán, y todos ellos disponen de condiciones de precio y

reembolso en el Sistema Nacional de Salud (SNS). En ausencia de datos comparativos, la combinación DRd es la que parece ofrecer un mejor perfil de eficacia y seguridad.

Recomendaciones

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, los pacientes de nuevo diagnóstico deben incluirse en ensayos clínicos y explorar inducciones y mantenimientos optimizados siempre que sea posible.

La combinación asistencial disponible recomendada es daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd) por su perfil de eficacia y seguridad aparentemente más favorable, aunque no se disponen de datos comparativos.

También se considera que las combinaciones de bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd), empleando VRd durante un número de ciclos limitado, seguido de mantenimiento con lenalidomida, es una buena alternativa para pacientes a los que se valora para un tratamiento a largo plazo exclusivamente oral.

Nota: Rd o VMP pueden ser alternativas válidas para pacientes que no sean candidatos a las combinaciones anteriores.

El 25 de julio de 2023 se publicó el acuerdo de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre el uso de las combinaciones disponibles para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a TPH.^{124b} El grupo de trabajo realizó una reflexión tras la publicación de dicho dictamen, quedando reflejadas las dificultades de asumir decisiones basadas en eficiencia y también la dificultad de definir criterios para seleccionar pacientes en los que priorizar la combinación VRd.

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
114-125	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.	- Exptal.: VMP OR c/6 sem. (x 9 ciclos) - Ctrl.: MP OR c/6 sem. (x 9 ciclos) (N = 682)	Objetivo primario: - THP (mdna., m.): 24 vs. 16,6; $p < 0,001$ (HR = 0,48) Objetivos secundarios: - TRC: 30% vs. 4%; $p < 0,001$ - TR (RC + RP): 71% vs. 35% - SG a 3 a.: 72% vs. 59%; $p = 0,61$ - Tasa de AA graves: 46% vs. 36%
126	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.	- Rama 1: MPR-R (n = 152) - Rama 2: MPR (n = 153) - Rama 3: MP (n = 154) (N = 459)	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.): 31 vs. 14 vs. 13; $p < 0,001$ HR = 0,49 rama 1 vs. rama 2; $p < 0,001$ HR = 0,4 rama 1 vs. rama 3 Objetivos secundarios: - TR (MBRP o mejor): 33% vs. 33% vs. 12% - SG a 3 a.: 70% vs. 62% vs. 66%; HR = 0,79 rama 1 vs. rama 2; $p = 0,25$ HR = 0,95 rama 1 vs. rama 3; $p = 0,81$ - Tasa de AA graves (neutropenia de gr. 4): 35% vs. 32% vs. 8% - Tasa de tumores secundarios a 3 a.: 7% vs. 7% vs. 3% Dosis LEN: 10 mg - Profilaxis TVP: AAS 75-100 mg/día. - MPR es más activo en pacientes de 65 a 75 años. - Datos de SG confusos por la opción de rescatar pacientes de rama 3 para recibir LEN.
127	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	- Rama 1: LEN (n = 535) - Rama 2: LEN 18 ciclos (n = 541) - Rama 3: MPT	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.): 25,5 vs. 20,7 vs. 21,2; $p < 0,001$; (HR = 0,70 rama 1 vs. rama 2; $p < 0,001$) (HR = 0,72 rama 1 vs. rama 3; $p < 0,001$)

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
		previamente.	(n = 547) (N = 1.623)	Objetivos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> - SG a 4 a.: 59% vs. 56% vs. 51%; $p = 0,02$ rama 1 vs. rama 3; $p = 0,31$ rama 1 vs. rama 2 - TR (RP o mejor): 75% vs. 73% vs. 62%; $p < 0,001$; rama 1 vs. rama 2 y rama 1 vs. rama 3 - Duración R (mdn., m.): 35 vs. 22,1 vs. 22,3; $p < 0,001$; rama 1 vs. rama 2 y rama 1 vs. rama 3 - Tiempo hasta tto. 2ª línea (m.): 39,1 vs. 28,5 vs. 26,7; $p < 0,001$; rama 1 vs. rama 2 y rama 1 vs. rama 3 - SLP a 2 a. (m.): 42,9 vs. 36,3; $p = 0,005$; (HR = 0,78). - Infección gr. 3/4: 29% vs. 22% vs. 17% - Tasa tumores secundarios: 3% vs. 6% vs. 5% - A. tromboembólicos: 8% vs. 6% vs. 5%
128	Mateos MV 2018; ALCYONE	Fase III, abierto, aleatorizado. Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente.	<ul style="list-style-type: none"> - Rama 1: VMP (n = 356) - Rama 2: D-VMP, seguido de daratumumab hasta progresión (n = 306) (N = 706)	Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> - SLP a 18 meses: 71,6% vs. 50,25% SLP: HR = 0,42 (0,34-0,51); $p < 0,0001$ Objetivo secundario: <ul style="list-style-type: none"> - RG: 90,9% vs. 73,9% - EMR negativa: 22,3% vs. 6,2% - Infecciones gr. 3/4: 23,1% vs. 14,7% <p>Daratumumab mejora la SLP y aumenta negatividad EMR.</p> <p>HR para progresión o muerte = 0,50; IC95%: 0338-0,65; $p < 0,001$</p>
121	Mateos MV	Actualización del		Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> - SLP a 36 m.:

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
	2020; ALCYONE	estudio ALCYONE. Seguimiento de 40,1 meses.		<p>D-VMP = 50,7% (45,1–55,9); VMP: 18,5% (14,4–23,1). SLP (mdna.): D-VMP = 36,4 meses (IC95%: 32,1–45,9); VMP = 19,3 meses (18,0–20,4)</p> <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG a 36 m.: D-VMP: 78,0% (IC95%: 73,2–82,0); VMP: 67,9% (62,6–72,6); mediana NA en ambos grupos. - EMRn D-VMP: 28% vs. VMP 7%; ($p < 0,0001$) (HR = 0,60; IC95%: 0,46–0,80; $p = 0,0003$) - AA graves: 132 (38%) pacientes en el grupo D-VMP y 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 tto. con daratumumab en monoterapia, 30 (11%) de 278 pacientes en el grupo D-VMP presentaba infecciones de grado 3/4 (10 [4%] presentaban infecciones de grado 3/4, neumonía) y 60 (22%) presentaba un acontecimiento adverso grave.
123	Facon T et al. N Eng J Med 2019 MAIA	Fase III, abierto, aleatorizado. Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente.	DRd vs. Rd (control) THP o efectos secundarios inaceptables (N = 737)	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progresión o muerte a 28 meses: 26,4% vs. 38,8% (HR para progresión de la enfermedad o muerte = 0,56; IC95%: 0,43-0,73; $p < 0,001$). (HR para progresión de la enfermedad o muerte = 0,56; IC95%: 0,43 a 0,73; $p < 0,001$).

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
				<p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RC o mejor: 47,6% vs. 24,9% - EMR negativa: 24,2% vs. 7,3% - AA de grado 3/4: Neutropenia: 50,0% vs. 35,3% Neumonía: 13,7% vs. 7,9% <p>El riesgo relativo 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.</p>
124	Facon T et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2021	Fase III, abierto, aleatorizado. Pacientes con MM no candidatos a HDT, no tratados previamente.	Ctrl.: DRd vs. Rd Tratamiento hasta progresión o efectos secundarios inaceptables (N = 737)	<p>Mediana de seguimiento: 56,2 m. (52,7–59,9);</p> <p>SLP NA: IC95% (54,8–NA) vs. 34,4 (29,6 –39,2)</p> <p>HR = 0,53; IC95% (0,43–0,66); p <0,0001;</p> <p>SG NA: IC95% (NA–NA) vs. IC95% (55,7–NA); HR = 0,68; IC95% (0,53–0,86)</p>
95	Durie BGM et al. <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.

A = acontecimientos; a. = año; AA = acontecimientos adversos; AAS = ácido acetilsalicílico; **Ctrl.** = control; DRd = daratumumab + lenalidomida + dexametasona; DS = sistema Durie y Salmon; D-VMP = VMP + daratumumab; EMR = enfermedad mínima residual; EMRn = enfermedad mínima residual negativa; Exptal. = experimental; gr. = grado; HDT = tratamiento a dosis altas; HR = hazard ratio; LEN = lenalidomida; m. = mes; MBRP = muy buena RP; mdna. = mediana; MM = mieloma múltiple; MP = melfalán + prednisona; MPR = melfalán + prednisona + lenalidomida; MPT = MP + talidomida; OR = vía oral; VMP = melfalán + prednisona + bortezomib; NA = no alcanzado; nRC = respuesta casi completa; RC = respuesta completa; Rd = lenalidomida + dexametasona; RP = respuesta parcial; sem. = semana; SG = supervivencia global; SLA = supervivencia libre de acontecimiento; SLP = supervivencia libre de progresión; tal = talidomida; HBPM = heparina bajo peso molecular; THP = tiempo transcurrido hasta la progresión; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; tto.: tratamiento; TRC = tasa de respuesta completa; TR = tasa de respuesta; TVP = trombosis venosa profunda; VMP = melfalán + prednisona + bortezomib.

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 *International Myeloma Working Group* (IMWG) establecen las categorías de pacientes habitualmente empleadas en los ensayos clínicos:¹²⁹

- **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 de la enfermedad (*non-responding, non-progressive*), del paciente que además de no presentar respuesta menor, la enfermedad progresa con tratamiento (*progressive*).
- **Mieloma en recaída y refractario:** mieloma que había presentado como mínimo una respuesta menor en el curso de la línea terapéutica, pero la enfermedad progresa en el transcurso de ese mismo tratamiento o durante los 60 días posteriores a la interrupción.
- **Mieloma en recaída:** mieloma que recae o progresa sin cumplir criterios de MM refractario. Por consiguiente, el MM que ha conseguido al menos una respuesta menor y que se ha prolongado al menos 60 días después de completarse la línea terapéutica.

De forma similar en el tratamiento de primera línea, la recaída requiere de un tratamiento combinado, en principio mantenido hasta la 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

En la rama control de los principales estudios pivotaes se han empleado las combinaciones de lenalidomida + bortezomib + carfilzomib o bien pomalidomida + 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 VMP o inducción y TPH sin mantenimiento posterior, las combinaciones triples basadas en lenalidomida y dexametasona aportan la mayor evidencia de beneficio. Cuatro ensayos pivotaes evaluaron lenalidomida y dexametasona frente a la combinación de lenalidomida y dexametasona con un tercer fármaco: carfilzomib, ixazomib, daratumumab y elotuzumab.¹³⁰⁻¹³⁶ Los resultados de los ensayos se resumen en la *Tabla 13*.

Elotuzumab e ixazomib no disponen de precio y reembolso en el país. Las combinaciones DRd y carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd) no han sido comparadas entre ellas. El perfil de toxicidad es posiblemente mejor para DRd, aunque actualmente DRd es reembolsado 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 pomalidomida. Asimismo, se puede considerar bortezomib en pacientes no expuestos o no resistentes, y que no han presentado toxicidad mayor en la exposición previa al fármaco.

Varios ensayos pivotaes han evaluado bortezomib y dexametasona en comparación con bortezomib y dexametasona con un tercer fármaco: daratumumab, pomalidomida y panobinostat.¹³⁵⁻¹³⁹ De momento, se excluyen de esta evaluación los ensayos de Fase III de bortezomib y dexametasona con venetoclax (ensayo interrumpido por exceso de toxicidad en la rama experimental) o con selinexor (actualmente, selinexor no está disponible en nuestro país).

En el momento de la elaboración del presente documento, las combinaciones de bortezomib + dexametasona con daratumumab (DVd) o con pomalidomida (PVd) disponen de precio y reembolso. La combinación con panobinostat presenta un perfil de seguridad desfavorable y no se aprobó su financiación. No existen estudios comparativos directos entre DVd y PVd. A pesar de que los resultados globalmente considerados son similares, la combinación PVd fue evaluada en pacientes expuestos previamente a lenalidomida, por lo que es la combinación recomendada como tratamiento de segunda línea en pacientes cuya enfermedad progresa o son intolerantes a lenalidomida, y no han sido expuestos a bortezomib, o expuestos, pero todavía sensibles, donde las combinaciones que se comentan en el apartado siguiente no sean factibles.

En pacientes refractarios a lenalidomida, así como refractarios o intolerantes a bortezomib, ninguna de las combinaciones mencionada anteriormente es adecuada. En este perfil de pacientes hay un nivel de evidencia IA de cuatro ensayos pivotaes, que comparan la combinación carfilzomib y dexametasona (Kd) con daratumumab o con isatuximab, así como la combinación pomalidomida y dexametasona (Pd) con daratumumab o con isatuximab, además de un ensayo de Fase II aleatorizado, que compara Pd con

Pd + elotuzumab.^{136,140-143} En todos ellos se evidenció la superioridad en términos de respuesta y SLP de la combinación triple sobre la doble (ver Tabla 13). No se han realizado estudios comparativos directos entre dichos tripletes. Actualmente, la combinación de isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) dispone de precio y reembolso a partir de la segunda línea en pacientes resistentes a lenalidomida y expuestos a bortezomib, y a partir de la tercera línea en el resto de pacientes. La combinación isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd) dispone de precio y reembolso en pacientes en tercera línea previamente expuestos a un inhibidor del proteasoma y a lenalidomida que han demostrado progresión de la enfermedad tras el último tratamiento.

Elotuzumab no está financiado actualmente en nuestro país.

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

Las combinaciones de melfalán + prednisona + bortezomib + daratumumab y daratumumab + lenalidomida + dexametasona en primera línea para pacientes no candidatos al TPH incluyen la administración indefinida de daratumumab. En situación de progresión, bajo mantenimiento con daratumumab y en ausencia de evidencia favorable a la secuenciación de anticuerpos anti-CD38, se recomienda emplear en segunda línea de tratamiento combinaciones sin daratumumab ni isatuximab, es decir PVd después de DRd o bien KRd después de D-VMP.

Recomendaciones

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 VMP) se recomienda el tratamiento con carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (*nivel de evidencia IA*). Esta recomendación incluye a pacientes tratados en primera línea con VMP-daratumumab, a pesar de que el ensayo pivotal con KRd no incluía a pacientes refractarios a daratumumab. La combinación alternativa, y posiblemente óptima en pacientes no expuestos a anti-CD38, sería daratumumab + lenalidomida + dexametasona, pero dispone de precio y reembolso a partir de la tercera línea de tratamiento.
- En pacientes en progresión durante lenalidomida de mantenimiento y exposición previa a bortezomib se recomienda tratamiento con isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd) (*nivel de evidencia IA*). Para pacientes sin exposición a bortezomib, la combinación recomendada es bortezomib + dexametasona + pomalidomida (PVd) (*nivel de evidencia IA*). Esta combinación es de elección en pacientes en recaída después de la administración de la combinación DRd. Asimismo, IKd es una opción terapéutica aceptable en pacientes sin criterios de refractariedad ni antecedentes de toxicidad a bortezomib, donde no se considere factible el uso de carfilzomib.

D. Tratamiento de tercera línea o posteriores

A partir de la tercera línea, se recomienda dar prioridad a la participación en ensayos clínicos a los pacientes no paliativos.

Las opciones terapéuticas de tercera línea o posteriores pueden incluir alguna de las mencionadas en el apartado anterior, si no se observan criterios de refractariedad para ninguno de los fármacos de la combinación, incluyendo las combinaciones de isatuximab + pomalidomida + dexamentasona o bien daratumumab + lenalidomida + dexametasona (en pacientes no refractarios a lenalidomida ni a daratumumab). Ambas combinaciones con indicación, precio y reembolso a partir de la tercera línea de tratamiento. Las combinaciones carfilzomib + dexametasona o bien pomalidomida + dexametasona deben reservarse para pacientes no candidatos a ensayos clínicos y sin opciones a los tripletes descritos previamente, ya sea por motivos de refractariedad o por intolerancia.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸

El único fármaco con precio y reembolso distinto a los descritos anteriormente y disponible a partir de la quinta línea de tratamiento es belantamab mafodotina, que demostró efectividad en un tercio de los pacientes refractarios a inmunomoduladores, inhibidores del proteasoma y anticuerpos anti-CD38.¹⁴⁹ Por consiguiente, es el fármaco disponible a partir de la quinta línea de tratamiento en pacientes no candidatos a ensayos clínicos.

Posteriormente a la redacción de la Guía, con fecha 15 de septiembre de 2023, la EMA emitía una nota en la cual el CHMP recomendaba no renovar la autorización condicional de belantamab mafodotina en esta indicación.^{149b} Esta autorización condicional estaba basada en los resultados del ensayo Fase II, y estaba condicionada a los resultados que se obtuviesen en el ensayo Fase III DREAMM-3. Este estudio era abierto y aleatorizado (2:1) comparando belantamab mafodotina frente a pomalidomida + dexametasona en 325 pacientes con MM en recaída o refractario. Se acordó que la autorización estaría condicionada a encontrar un beneficio en la variable principal de este estudio, la SLP medida por el investigador. Finalmente, no se encontró beneficio en esta variable (HR = 1,03 [IC95%: 0,72 - 1,47]).

Otras alternativas

- Otras opciones terapéuticas para pacientes refractarios, que incluyen selinexor, melflufen, teclistamab, elranatamab, talquetamab y terapias CAR-T, no están aprobadas, no están comercializadas en España o están pendientes de decisión de reembolso, y deben valorarse de forma individualizada y revisar su disponibilidad de uso extendido o en ensayos clínicos.

Recomendaciones

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

- Considerar cualquier de los tratamientos de segunda línea descritos potencialmente activos, incluyendo isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd) en pacientes que hayan sido expuestos a lenalidomida y bortezomib, y muestran progresión tras la última línea de tratamiento, o bien a daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd) en pacientes que no sean refractarios a ninguno de los fármacos de dicha combinación (*nivel de evidencia IA*).
- Aunque no existen datos específicos acerca de la eficacia de carfilzomib o pomalidomida con dexametasona en este perfil de pacientes, hay que considerar pomalidomida + dexametasona o bien carfilzomib + dexametasona en pacientes no paliativos que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, y a los que no se les pueda asociar un tercer fármaco por criterios de resistencia previa a lenalidomida, bortezomib y anticuerpo anti-CD38.

D.1. Opciones que hay que considerar en situaciones específicas de recaída y sin disponibilidad de ensayos clínicos

Independientemente 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 contrastada que se puede utilizar es la combinación de ciclofosfamida 50 mg por vía oral de forma continuada con dexametasona 4 mg o prednisona 50 mg por vía oral en días alternos. Esta combinación proporcionó una SG de 10 meses en pacientes con recaídas con bortezomib, lenalidomida, alquilantes y antraciclinas, y no fue inferior a carfilzomib en monoterapia.¹⁵⁰

Los pacientes con recaídas agresivas en forma de plasmocitomas (*ver Apartado B. Tratamiento primario del mieloma múltiple y del plasmocitoma: revisión de la evidencia y recomendaciones*) deben recibir tratamiento con radioterapia asociada al tratamiento sistémico, al que es conveniente asociar pulsos de dexametasona, en el caso que el paciente los tolere, o bien dexametasona a dosis más bajas en pacientes con peor tolerancia.¹⁵¹ Aunque el nivel de evidencia es limitado, es frecuente emplear citostáticos clásicos como los utilizados en el linfoma (combinaciones con doxorubicina o con cisplatino y epóxido) como citorreductores. No existe evidencia suficiente para su recomendación, pero son combinaciones que por su toxicidad y dudoso beneficio deben limitarse a pacientes sin respuesta a ninguno de los fármacos mencionados previamente, con enfermedad extramedular agresiva y como terapia puente a un tratamiento alternativo (CAR-T o TPH alogénico).

- VBA: combinación de vincristina + carmustina + doxorubicina + dexametasona. El beneficio de la combinación se basa en la asociación de un alquilante alternativo a los más habituales (melfalán y ciclofosfamida) 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.¹⁵²⁻¹⁵⁴
- Td-PACE es una opción descrita de elevada eficacia, pero con una toxicidad importante, por lo que solo se recomienda en pacientes sin opciones terapéuticas y candidatos a TPH alogénico por edad, estado general y disponibilidad de donante, o como terapia puente a un ensayo con terapias CAR-T o algún otro fármaco experimental.¹⁵⁵ Se recomienda administrar un máximo de tres ciclos hasta alcanzar una respuesta suficiente para realizar un TPH alogénico.
- Otros tratamientos. Una opción menos tóxica en pacientes que experimentan recaída con plasmocitomas y potencialmente sensibles a bortezomib es bortezomib + doxorubicina o bortezomib + doxorubicina + dexametasona.^{94,156}

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
130	Stewart AK et al. <i>N Engl J Med</i> 2015 (PX-171-009, ASPIRE)	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo. 2ª línea	- Exptal.: KRd - Ctrl.: Rd (N = 792)	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.): 26,3 vs. 17,6; (HR = 0,69; IC95%: 0,57-0,83; p <0,0001) Objetivo secundario: - TRG (%): 87,1%; IC95%: 83,4-90,3 vs. 66,7%; IC95%: 61,8-71,3; p <0,001 - SG: en el momento del análisis, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos del estudio.
131	Siegel DS et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018	Actualización de PX-171-009, ASPIRE.		Objetivo primario: - SG (mdna., m.): 48,3 vs. 40,4; (HR = 0,794; IC95%: 0,667-0,945; p = 0,0045)
157	Lonial et al. 2016 SIRIUS	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.	Parte 1 (determinar la dosis que hay que evaluar en partes sucesivas). Fase 1 (1:1) - Dara. 8 mg/Kg/4 sem. - Dara. 16 mg/Kg c/sem. x (8 ciclos 1-2) c/2 sem. x 16 (ciclos 3-6) c/4 sem. (ciclos 7 y sucesivos) Fase 2: 16 mg/Kg Parte 2: 16 mg/Kg (N = 124)	Objetivo primario: - TRG: 29,2% (31) (RP + 17% (18) MBRP + 9,4% (10) RC + RCr 2,8% (3); tasa de beneficio clínico (TRG + RM): 34% (36) Objetivos secundarios: - Duración de la respuesta (mdna., m.): 7,4 - SLP (mdna., m.): 3,7 - SG a 12 m.: 64,8%. - SG (mdna., m.): 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: IRR grado 3: 5% (5); (ninguna de grado 4) Mediana de 5 (2-14) líneas previas, 82% de los pacientes con >3 líneas previas. 95% doble refractarios a IP e IMiD, 48% refractarios a carfilzomib, 63% refractarios a pomalidomida.

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
				106 pacientes evaluados: pacientes a 16 mg/Kg de las partes 1 y 2.
134	Moreau P et al. <i>N Engl J Med</i> 2016 (TOURMALINE-MM1)	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo. 2ª línea	Ixazomib + lenalidomida + dexametasona (IRd) vs. Lenalidomida + dexametasona (Rd) (N = 722)	Objetivos primarios: - SLP a 15 m. (mdna., m.): 20,6 vs 14,7 (HR = 0,74; IC95%: 0,59-0,94; p = 0,013) - SLP a 23 m. (mdna., m.): 20,0 vs. 15,9 (HR = 0,82; IC95%: 0,67-1,00; p = 0,054) Objetivos secundarios: - SG (mdna.): no alcanzada (HR = 0,90; IC95%: 0,62-1,32; p = 0,586) - TRG (%) = 78,3; IC95%: 73,7– 82,5 vs. 71,5; IC95%: 66,6 – 76,1 OR = 1,44 (1,03-2,03)
135	Dimopoulos MA <i>N Engl J Med</i> 2016 POLLUX	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo. 2ª línea	DRd vs. Rd (N = 569)	Objetivo primario: SLP (mdna., m.): NA vs. 18,4 (HR = 0,37; IC95%: 0,27-0,52; p <0,0001) Objetivos secundarios: - SG (mdna.): NA vs 20,27 (HR = 0,64; IC95%: 0,40-1,01; p = 0,0534) - TRG: 92,9%; IC95%: 89,2-95,6 vs. 76,4%; IC95%: 71-81,3. (OR = 4,6; IC95%: 2,8-8,2; p <0,0001)
158	Palumbo et al. <i>NEJM</i> 2016	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado. 2 líneas previas (media).	- Exptal.: DVd (n = 251) - Ctrl.: Vd (n = 247) (N = 498)	Objetivos primarios: - Daratumumab: 60,7%; IC95%: 51,2 – 69,0 RC: 26,9%; IC95%: 17,1-37,5. - SLP dara (mdna.): IC95%: 12,3-NA - RC: 7,2; IC95%: 6,2 – 7,9 RR a progresión o muerte dara vs. Ctrl: 0,39; IC95%: 0,28 a 0,53; p <0,001, que cruzó el límite de parada preespecificado. Objetivos secundarios: - TRG: 82,9% (dara) vs. 63,2% (Ctrl.); p <0,001)

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
				<ul style="list-style-type: none"> - MBRP o mejor: 59,2% vs. 29,1%; $p < 0,001$) - RC o mejor: 19,2% vs. 9,0%; $p = 0,001$. <p>Con tasas más altas de grado 3/4 adversas se observaron más acontecimientos en el grupo de daratumumab que en el grupo Control (76,1% vs. 62,4%, respectivamente).</p> <p>Los AA de gr. 3/4 daratumumab vs. Control fueron: trombocitopenia (45,3% y 32,9%), anemia (14,4% y 16,0%) y neutropenia (12,8% y 4,2%,).</p> <p>Seguimiento 7,4 meses; 64% de los 295 planeados.</p>
159	Spencer A 2018	Actualización mediana de seguimiento de 19,4 meses (rango: 0-27,7).		<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP DVd vs. Vd (mdna., m.): 16,7 vs. 7,1; (HR = 0,31; IC95%: 0,24-0,39; $p < 0,0001$), con tasas de SLP a 18 meses de 48,0% y 7,9%, respectivamente. <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRG DVd 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%; $p < 0,0001$) - MBRP o mejor: (62,1% vs. 29,1%; $p < 0,0001$).
138	San Miguel JF 2014	Fase III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.	<ul style="list-style-type: none"> - Exptal: panobinostat, bortezomib y dexametasona - Ctrl.: placebo, bortezomib y dexametasona <p>(N = 768)</p>	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLP significativamente mayor en el grupo panobinostat que en el grupo placebo: 11,99 meses (IC95%: 10,33-12,94) vs. 8,08 meses (IC95%: 7,56-9,23); (HR = 0,63; IC95%: 0,52-0,76; $p < 0,0001$).
160	San Miguel JF	Fase III, aleatorizado, controlado con	<ul style="list-style-type: none"> - Exptal.: panobinostat, bortezomib y dexametasona 	<p>Objetivo primario: SLP</p>

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
	<i>The Lancet Haematology</i> 2016	placebo, doble ciego 2ª línea	- Ctrl.: placebo, bortezomib y dexametasona (N = 768)	Objetivo secundario: - SG 40,3 meses (IC95%: 35,0–44,8) para pacientes tratados con panobinostat, bortezomib y dexametasona vs. 35,8 meses (IC95%: 29,0–40,6) para aquellos tratados con placebo, bortezomib y dexametasona (HR = 0,94; IC95%: 0,78–1,14; p = 0,54).
142	Richardson P 2019	Fase III, aleatorizado, abierto. Datos de SG no maduros.	- Exptal.: PVd - Ctrl.: Vd (N = 712)	Objetivo primario: - SLP con pomalidomida (mdna., m.) 11,20; IC95%: 9,66–13,73 vs. SLP sin pomalidomida (mdna., m.) 7,10; IC95%: 5,88–8,48; HR = 0,61; IC95%: 0,49–0,77; p <0,0001). Objetivos secundarios: Los AA más comunes, hematológicos de grado 3 o 4 = neutropenia (116 [42%] casos entre 278 pacientes en el grupo de PVd vs. 23 [9%] casos entre 270 pacientes en el grupo Vd) y trombocitopenia (76 [27%] vs. 79 [29%]).
146- 147,161	Dimopoulos et al. 2017 <i>ENDEAVOR</i> Ludwig et al. 2017 Dimopoulos et al. 2019	Fase III, abierto, aleatorizado (1:1), controlado. Pacientes han recibido entre 1-3 líneas de tto. previas (consiguiendo ≥RP a por lo menos un tratamiento previo).	- Exptal.: carfilzomib 56 mg/m ² ; días 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m ² , días 1, 2 del ciclo 1) + dexta 20 mg, días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Ciclos de 28 días - Ctrl.: bortezomib (SC o IV) 1,3 mg/m ² , días 1, 4, 8, 11 + dexametasona 20 mg, días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Ciclos de 21 días	Objetivo primario: - SLP (mdna., m.): 18,7 vs. 9,4; p <0,0001 Objetivos secundarios: - TRG: 77% (356) vs. 63% (290); p <0,0001 - TRO (RC + RCc) = 13% (58) vs. 6% (29); p = 0,0010; OR = 2,03 (1,52-2,72). - Duración de la respuesta (mdna., m.): 21,3 vs. 10,4 - SG (mdna., m.) = 47,6 vs. 40 HR = 0,791 (0,648-0,964); p = 0,010 - Neuropatía periférica grado 2/4: 7% (32) vs. 35% (159); p <0,0001 OR = 0,14 (0,09-0,21)

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
			(N = 929)	
140	Usmani SZ <i>The Lancet Oncology</i> . 2022	Fase III, aleatorizado, abierto.	<ul style="list-style-type: none"> - Exptal.: carfilzomib 56 mg/m², días 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m², días 1, 2 del ciclo 1) + dexametasona 40 mg, días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 + daratumumab Ciclos de 28 días (>75 a. dexametasona 20 mg) - Ctrl.: carfilzomib 56 mg/m², días 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m², días 1, 2 del ciclo 1) + dexametasona 40 mg, días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Ciclos de 28 días (>75 a. dexametasona 20 mg) (N = 466)	Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> - SLP (m.): 28,6; IC95%: 22,7-NE vs. 15,2; IC95%: 11,1-19,9; p < 0,0001 HR = 0,59; IC95%: 0,45-0,78. TRG = 84%; IC95%: 79,8-88,1) vs. 73%; IC95%: 65,0-79,6 OR = 2,15 (1,3-3,5) TR profunda = 103 (33%) de 312 vs. (13%) de 154 - SG: datos aún no maduros.
162	Moreau P, et al. <i>The Lancet</i> 2021	Fase III, abierto, aleatorizado (3:2), controlado.	<p>Isatuximab: 10 mg/Kg IV (días 1, 8, 15 y 22 en ciclo 1 de 28 días; días 1 y 15 en ciclos posteriores).</p> <p>En ambos grupos, carfilzomib se administró IV a 20 mg/m² los días 1 y 2 del ciclo 1; 56 mg/m² en los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1; y luego 56 mg/m² en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de ciclos posteriores.</p> <p>Dexametasona 20 mg se administró IV u OR los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.</p>	Objetivo primario: <ul style="list-style-type: none"> - SLP (m.) = NA (IC95%: NA-NA) vs. 19,15 (15,77-NA) HR = 0,531; IC99%: 0,32-0,89); p = 0,0007 TRC = 40% (IC95%: 0,32 - 0,47) vs. 28% (IC95%: 0,2 - 0,36) OR = 1,79; IC95%: 1,07-2,99 Tasa EMR negativa: 30%; IC95%: 0,23-0,37) vs. 13%; IC95%: 0,08 - 0,2) OR (estratificada) = 2,81; IC95%: 1,51-5,23

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
			Grupo isatuximab (n = 179) o grupo control (n = 123)	
163	Usmani et al. 2016	Actualización del análisis combinado de 2 estudios: SIRIUS y GEN501 (parte 2 de estudio abierto, multicéntrico, FIH, Fase I/II, de pacientes en recaída o refractarios. ≥2 líneas previas que incluye IP e IMiD)	Daratumumab 16 mg/Kg (N = 148)	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRO: 31,1% (46) RP + 17,6% (26) MBRP + 8,8% (13) RC + 2,7% (4) RCr 2% (3) <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasa de beneficio clínico (TRG + MR): 37,2% (55) - Tiempo a la respuesta (mdna., m.): 0,95 - Duración de la resp. (mdna., m.): 7,6 - SLP (mdna., m.): 4 RP o mejor 15 MR/EE 3 Pd/NE 0,9. - SLP a 12 m. 21,6% - SG (mdna., m.): 20,1 RP o mejor NE MR/EE 18,5 Pd/NE 3,7 - SG a 18 m.: 56,5%; a 24 m: 45%. AA: 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: IRR gr. 3/4 2,7% (4). <p>Población agrupada: Mediana de 5 (2-14) líneas previas. 76,4% de los pacientes con >3 líneas previas. 86,5% doble refractarios a IP e IMiD. 39,2% refractarios a carfilzomib. 55,4% refractarios a pomalidomida.</p>
164	Usmani 2020	Actualización de los análisis combinados de 2 estudios: SIRIUS y GEN501 (actualización de los estudios previos).	Daratumumab 16 mg/Kg (N = 148)	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRG: 30,4%; (IC95% 23, 1-38, 5); MBRP 20 (14%); RC o mejor 7 (5%) <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG (mdna., m.): 20,5; IC95% 16,6-28,1); - SG a 3 a.: 36,5% - SG a 36 m. del 60,2% (43,9-73,2) - SG a 36 m. del 12,5% (3,1-28,7)

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
148	San Miguel <i>et al.</i> 2013	Fase III, aleatorizado (2:1), abierto.	<ul style="list-style-type: none"> - Exptal.: Pom 4 mg/d. x 28 d c/28. Dexa 40 mg/sem., días 1, 8, 15, 22 de c/ciclo. - Ctrl.: dexa 40 mg/d, días 1-4, 9-12, 17-20 de c/ciclo. Pacientes cruzados a pomalidomida si hay progresión con dexametasona. (N = 455)	<p>Objetivo primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> - THP (mdna., m.): 4 (302) vs. 1,9 (153); HR = 0,48 (0,39-0,60); $p < 0,001$ - THP dobles refractarios: 0,52 (0,41-0,68) <p>Objetivos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SG (mdna., m.): 12,7 vs. 8,1; HR = 0,74 (0,56-0,97); $p < 0,0285$ - TRG: 32% vs. 11%; $p < 0,001$ - Duración de la respuesta (m.): 7,5 vs. 5,1; $p < 0,031$ - Neutropenia gr. 3/4: 48% vs. 16% - Trombocitopenia gr. 3/4: 67% vs. 39% - Neumonía: 13% vs. 8% <p>3 líneas, pacientes con MM en progresión después de alquilantes, lenalidomida y bortezomib.</p> <p>Tratamiento a progresión o toxicidad. Posibilidad de cruce.</p> <p>Análisis por ITT.</p> <p>>90% de pacientes refractarios a lenalidomida.</p>
165	Dimopoulos MA, <i>et al.</i> Blood 2016	Fase IIIb, abierto, brazo único. ≥2 líneas previas	Pomalidomida 4 mg los días 1-21 de un ciclo de 28 días + dosis bajas de dexametasona 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 (N = 682)	<p>Objetivo primario: seguridad medida por la incidencia de AA.</p> <p>Los AA hematológicos de grado 3/4 con mayor frecuencia: neutropenia (49,7%), anemia (33,0%) y trombocitopenia (24,1%). La incidencia de neutropenia febril grado 3/4 fue del 5,3%. Las infecciones fueron los AA no hematológicos de grado 3/4 más frecuentes (28,1%, incluyendo 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 vs. >65 años y ≤70 vs. >70 años), los AAET de grado 3/4 más frecuentes entre</p>

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
				<p>los grupos de edad: neutropenia (47% a 51%), anemia (32% a 34%), trombocitopenia (19% a 26%) e infecciones (31% a 37%).</p> <p>La SLP fue de 4,6 m. (IC95%: 3,9, 4,9) en la población de ITT.</p> <p>TRG: 32,6% (IC95%: 29,0, 36,2) con un 7,6% de pacientes que logrando una MBRP y un 0,6% de pacientes que logrando una RC.</p>
137	Paludo 2017	<p>Estudio clínico prospectivo de Fase I-II, no aleatorizado, multicéntrico, abierto, iniciado por el investigador.</p> <p>2ª línea</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pomalidomida OR 4 mg/d, los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. - Dexametasona OR 40 mg/d, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. <p>(N = 50)</p>	<p>Mediana de seguimiento: 42 m. (13-59). TRO: 86% (IC95%: 73-94), incluyendo RCr en 6 pacientes (12%), RC en 5 pacientes (10%), MBRP en 14 pacientes (28%) y RP en 18 pacientes (36%). Un paciente (2%) logró una respuesta mínima y 6 pacientes (12%) presentaban EE.</p> <p>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 más frecuentes: neutropenia (70%), leucopenia (36%), linfopenia (20%), anemia (4%) y trombocitopenia (4%). La toxicidad no hematológica más frecuente: fatiga (notificada por el 72% de los pacientes), aunque la fatiga de grado ≥ 3 se notificó en solo 2 pacientes (4%).</p>
136	Dimopoulos 2018	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	- Exptal.: elotuzumab + pomalidomida + dexametasona	SLP (mdna.) fue de 10,3 meses (IC95%: 6,5-NA) en el grupo de elotuzumab y 4-7 meses (IC95%: 2,8-7,6) en el grupo control. La ratio de riesgo

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
		2ª línea	- Ctrl.: pomalidomida + dexametasona (Pd) (N = 117)	para la SLP: 0,51 (IC95%: 0,32-0,82) a favor del grupo elotuzumab. Se notificaron AA de grado 3/4: 57% (grupo elotuzumab) y 60% (grupo control). Los AA más comunes: neutropenia (13% elotuzumab vs. 27% control), anemia (10% vs. 20%) e hiperglucemia (8% vs. 7%). 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% en elotuzumab y en el 22% en grupo Control.
143	Attal M 2019	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	- Exptal.: IPd Isatuximab 10 mg/Kg + pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes mayores de 75 años). - Ctrl.: Pd Pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg. (N = 307)	Objetivo primario: - SLP 11,5 meses (IC95%: 8,9-13,99) vs. SLP 6,5 meses (4-5-8,3 (RC); HR = 0,596; IC95% 0,44-0,81; p = 0,001 Reacciones a la infusión: (56 [38%] vs. 0), infecciones del TRS (43 [28%] vs. 26 [17%]) y diarrea (39 [26%] vs. 29 [20%]). Se notificaron AA con un desenlace fatal en 12 pacientes (8%) en el grupo de IPd y 14 (9%) en el grupo de Pd. Se notificaron muertes por AA relacionados con el tratamiento en un paciente (<1%) en el grupo IPd (sepsis) y dos (1%) en el grupo Pd (neumonía e ITU).
166	Dimopoulos MA et al. <i>The Lancet Oncology</i> 2021 APOLLO	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	- Exptal.: DPd Daratumumab + pomalidomida + dexametasona (n = 151) - Ctrl.: Pd Pomalidomida + dexametasona (n = 153)	Objetivo primario: - SLP (m.): 12,4; IC95%: 8,3-19,3 vs. 6,9; IC95%: 5,5-9,3. HR = 0,63; IC95%: 0,47-0,85; p = 0,0018 AA de grado 3/4: neutropenia [68%] vs. 76 [51%], anemia (25 [17%] vs. 32 [21%]), trombocitopenia (26 [17%] vs. 27 [18%]).
143	Attal M	Fase III, multicéntrico,	- Exptal.: IPd	Objetivo primario:

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

Ref.	Autor Revista y año	Diseño	Tratamientos (n)	Resultados
	The Lancet 2019 ICARIA-MM	aleatorizado, abierto 2 líneas previas, incluyendo IP y lenalidomida.	Isatuximab 10 mg/Kg + pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (20 mg para pacientes de ≥75 años) (n = 154) - Ctrl.: Pd pomalidomida 4 mg + dexametasona 40 mg (n = 153)	- SLP (m.) = 11,5; IC95%: 8,9–13,9 vs. 6,5; IC95%: (4,5–8,3 [RC]); HR = 0,596; IC95%: 0,44–0,81; p = 0,001 Reacciones a la infusión: 56 [38%] vs. 0; infecciones del TRS 43 [28%] vs. 26 [17%]; diarrea 39 [26%] vs. 29 [20%].
149	Lonial, S.; The Lancet Oncology 2020 DREAMM-2	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto.	Belantamab mafodotina 2,5 mg/Kg o 3,4 mg/Kg (solución congelada) cada 3 semanas IV, el día 1 de cada ciclo, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Fueron evaluados 293 pacientes. 221 pacientes aleatorizados, de los cuales 196 recibieron tratamiento de 2,5 mg/Kg (n = 97) y 3,4 mg/Kg (n = 99)	TRG = 30 (31%; IC97,5%: 20,8-42,6) de 97 pacientes en la cohorte de 2,5 mg/Kg y 34 (34%; 23,9–46,0) de 99 pacientes en la cohorte de 3,4 mg/Kg. Se logró una MBRP o mejor en 18 (19%) de 97 pacientes en la cohorte de 2,5 mg/Kg (18 [60%] de 30 respondedores) y en 20 (20%) de 99 pacientes en la cohorte de 3,4 mg/Kg (20 [59%] de 34 respondedores), que incluyeron respuestas profundas completas o completas en tres pacientes en cada cohorte.

AA = acontecimientos adversos; AAET = acontecimientos adversos emergentes del tratamiento; **Ctrl.** = control; **dara** = daratumumab; **dexa** = dexametasona; **DVd** = bortezomib + dexametasona + daratumumab; **DPd** = daratumumab + pomalidomida + dexametasona; **EE** = enfermedad estable; **Exptal.** = experimental; **HR** = hazard ratio; **IC** = intervalo de confianza; **IMiD** = inmunomodulador; **IP** = inhibidor del proteasoma; **IRd** = ixazomib + lenalidomida + dexametasona; **ITT** = intención de tratar; **ITU** = infección del tracto urinario; **IPd** = isatuximab + pomalidomida + dexametasona; **IV** = intravenoso; **KRd** = carfilzomib + lenalidomida + dexametasona; **m.** = mes; **MBRP** = muy buena respuesta parcial; **mdna.** = mediana; **MM** = mieloma múltiple; **NA** = no alcanzado; **OR** = odds ratio; **OP** = objetivo primario; **Pd** = pomalidomida + dexametasona; **PVd** = pomalidomida + bortezomib + dexametasona; **RC** = respuesta completa; **RCr** = respuesta completa rigurosa; **resp.** = respuesta; **Rd** = lenalidomida + dexametasona; **RP** = respuesta parcial; **IRR** = reacciones relacionadas con la infusión; **RR** = riesgo relativo; **SC**: vía subcutánea; **SG** = supervivencia global; **SLP** = supervivencia libre de progresión; **TRC** = tasa de respuesta completa; **TRG** = tasa de respuesta global; **TRO** = tasa de respuesta objetiva; **TRS** = tracto respiratorio superior; **tto.:** tratamiento; **Vd** = bortezomib + dexametasona.

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 terapéutico

Esquema general de las recomendaciones ICO-ICSPraxis 2022 (V2.0 de noviembre de 2023)			
1ª línea	2ª línea	3ª línea	
No tratados con lenalidomida en 1ª línea	Carfilzomib + lenalidomida + dexametasona (KRd)	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Elección del tratamiento de 3ª línea en base a criterios de resistencia, exposición y toxicidad a combinaciones en 1ª línea y 2ª línea</p>	
No tratados con bortezomib en 1ª línea y refractarios a lenalidomida	Pomalidomida + bortezomib + dexametasona (PvD)		
<p>Candidatos a TPH</p> <p>Bortezomib, talidomida, dexametasona, daratumumab + TPH</p> <p>+ Mantenimiento lenalidomida</p>	<p>Carfilzomib + isatuximab + dexametasona (IKd)</p> <p>Opción alternativa en pacientes resistentes a bortezomib y preferencia por limitar tratamiento hospitalario: pomalidomida + bortezomib + dexametasona</p>		
	<p>Otras combinaciones (únicamente en caso de tratarse de refractariedad a anti-CD38 en 2ª línea de tratamiento y pomalidomida + carfilzomib no agotados)</p>		
<p>No candidatos a TPH</p> <p>Daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd)</p>	<p>Pomalidomida + bortezomib + dexametasona (PvD)</p>		<p>Isatuximab + pomalidomida + dexametasona (IPd)</p> <p>Daratumumab + lenalidomida + dexametasona (DRd)</p> <p>Isatuximab + carfilzomib + dexametasona (IKd)</p>
			<p>Pomalidomida + dexametasona (Pd)</p> <p>Carfilzomib + dexametasona (Kd)</p>

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.¹⁶⁷ La radioterapia con intención paliativa es necesaria en un 38% de los pacientes con mieloma en algún momento de la evolución de su enfermedad.¹⁶⁸ 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 retrospectivas 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 o dosis normofraccionadas de 20-30Gy.^{39,169-172-174} 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 es una complicación neurológica habitual en los pacientes con lesiones óseas vertebrales por mieloma.¹⁷⁵ 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.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ 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, en comparación con los denominados esquemas cortos (dosis única de 8 Gy o 20 Gy en 5 fracciones de 4Gy).¹⁷⁹ En cambio, no se observan diferencias al comparar dosis de 30 Gy con dosis más altas, 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 causadas 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 supervivencia 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 MM y en un 25% en el curso posterior de la enfermedad.^{151,180-181} 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 a un pronóstico peor en términos de SG.²³⁰⁻²³⁴ La IR es reversible en función de la gravedad, el tiempo desde la instauración, la proteinuria de Bence-Jones (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.^{151,180} 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.^{151,153,182-183} Una medida a tomar es la hidratación abundante, hasta 150 mL/h de sueros isotónicos, excepto en casos con IR oligúrica de más de 24 horas^{169,182,184-186} (en la que habría que valorar la posibilidad de diálisis) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave. La alcalinización podría ser beneficiosa, aunque su nivel de evidencia es limitado.^{83,184-191} Es importante corregir la hipercalcemia en todos los casos.¹⁹²

En pacientes con insuficiencia renal severa y una 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.¹⁹³⁻¹⁹⁵

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) (ver 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%.^{185,196-197} 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 (mantenimiento de la 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 fármaco que ha demostrado mayor eficacia. Hay medidas adicionales importantes como evitar la administración de fármacos nefrotóxicos, particularmente los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), contrastes radiológicos y antibióticos (principalmente aminoglucósidos), y tratar las infecciones de manera precoz con fármacos no nefrotóxicos.⁸³

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 presentan una SG mediana de 20 meses, el 25% de los cuales llega a SG >3 años con buena calidad de vida. La SG mediana ha mejorado a lo largo de los últimos 20 años.^{182,184,196,198-200}

El recambio plasmático no se ha relacionado con mejor SG y en estudios realizados en pacientes con tratamientos actuales de mieloma tampoco se ha correlacionado con una reducción superior del componente monoclonal, por lo que la presente Guía no lo recomienda.^{194,201-204}

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 acontecimientos óseos y una mejora de la supervivencia global por la sinergia con el tratamiento antitumoral, o pamidronato 90 mg vía intravenosa, durante un mínimo de 2 h, en los pacientes con MM activo con o sin evidencia (mediante radiografía simple o imagen) de destrucción lítica del hueso o de fractura compresiva de la espina dorsal por osteopenia.^{15,175,205-212-214}

No existe evidencia de beneficio en el uso bifosfonatos en el mieloma quiescente.¹⁷³

Se recomienda mantener el tratamiento con bifosfonatos durante un máximo de 2 años. No se recomienda exceder este período por el riesgo de aparición de complicaciones (IR o ONM).^{167,215-221} Se puede aumentar el intervalo de administración cada 3 meses en pacientes con MM no activo o en tratamiento de mantenimiento.²¹⁴

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 cuánto 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.²²² En caso de aparición de osteonecrosis se debe suspender su uso definitivamente.

Hay que considerar la administración de denosumab en pacientes con IR.²²³ 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 frente al ácido zoledrónico en la prevención de eventos

relacionados con el esqueleto (ERE) en un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron pacientes (n = 1.718) con MM de nuevo diagnóstico y se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir denosumab 120 mg cada 4 semanas por vía subcutánea (SC) vs. ácido zoledrónico 4 mg cada 4 semanas por vía intravenosa. Se observaron menos acontecimientos 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, que se manifiesta con hipogammaglobulinemia y anomalías numéricas, así como de la función de las células dendríticas y de las células T.²²⁴

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* y *Haemophilus influenzae*) y bacilos gramnegativos.²²⁵

Otros factores que pueden contribuir a la infección del paciente con MM son la insuficiencia renal, 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, así como la neutropenia inducida por los citostáticos. El riesgo de infección es superior durante los primeros 2-4 meses de tratamiento, con cuadros de neumonía y bacteriemia causados típicamente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.²²⁶⁻²²⁸ 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.²²⁹⁻²³¹

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 con alto riesgo de infección o en pacientes que reciban lenalidomida o pomalidomida.²³² Cabe destacar el estudio multicéntrico de Fase III, doble ciego, aleatorizado en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a tratamiento para recibir placebo vs. levofloxacino 500 mg/d oral como profilaxis de la infección durante las primeras 12 semanas del tratamiento.²³³ 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 y carfizomib 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).^{113,234-238,144,239} La tasa de infección por el

virus de la varicela-zóster (VVZ) en los brazos de daratumumab de los estudios pivotaes para mieloma en recaída/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 VVZ al menos una semana antes de comenzar la terapia con daratumumab y al menos 12 semanas después de su interrupción.²⁴⁰

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 existe evidencia de la necesidad de vacunación.²⁴¹⁻²⁴²

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.²⁴³⁻²⁴⁴ La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (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 su finalización. 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.²⁴⁵

E.5. Profilaxis de las complicaciones tromboóticas asociadas a talidomida, lenalidomida y pomalidomida

La asociación entre el cáncer y los acontecimientos tromboembólicos venosos (ATV) está bien documentada. Concretamente, en los pacientes diagnosticados de MM, la incidencia varía entre el 3-10%.²⁴⁶⁻²⁴⁷ Los fármacos inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) combinados con dexametasona se han asociado a una incidencia superior de acontecimientos tromboembólicos respecto a la rama control hasta afectar a más del 20% de pacientes.²⁴⁸⁻²⁵³ En estudios posteriores con profilaxis (incluyendo el ensayo pivotal de pomalidomida) esta incidencia se reduce drásticamente.²⁵⁴⁻²⁵⁶

No se dispone de 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 acontecimientos tromboembólicos.

En pacientes con cáncer, la mayoría de ATV 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.²⁵⁷⁻²⁶²

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.*²⁶³

- Diagnóstico de MM.
- Hiperviscosidad.
- Historia previa de acontecimientos 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 u 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 acontecimiento 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

Algunos pacientes con MM presentan neuropatía periférica (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).²⁶⁴⁻²⁷⁰ 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 la ficha técnica. El dolor neuropático suele responder mal a la analgesia convencional (*ver la ICO-ICSPraxis 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.²⁷⁰ 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, 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. ²⁷¹⁻²⁷⁴

E.7. Manejo de la anemia

La anemia es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del MM. Hay que considerar la administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis (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 ATV 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.

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.²¹⁴
- 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

- La dosis de zoledronato recomendada en hipercalcemia 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 antiviral 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 acontecimientos 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 per se. - 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"> o Dosis altas de dexametasona (≥480 mg al mes). o Doxorubicina. o 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)

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

Anemia

- Considerar administrar FEE en 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 hematológico específico 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 le 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.2.1. Cuidados paliativos

Los pacientes con MM suelen presentar una carga sintomática elevada, aunque pueden mostrarse paucisintomáticos o asintomáticos durante prolongados períodos de tiempo, por lo que es recomendable una valoración multidimensional y un seguimiento conjunto por parte de los equipos de Cuidados Paliativos, preferiblemente de forma precoz.²⁷⁵⁻²⁷⁶

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes del MM, con una prevalencia del 80% y una tasa de incidencia del 100%, siendo el síntoma principal de derivación a Cuidados Paliativos.²⁷⁵⁻²⁷⁷ La frecuencia del dolor en el momento del diagnóstico llega a ser de hasta el 60-80%, teniendo relación sobre todo con los acontecimientos óseos, 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.²⁷⁸⁻²⁷⁹ Por lo tanto, si tenemos en cuenta la complejidad de la clínica dolorosa desde el inicio de la enfermedad y la elevada carga sintomática del MM, la valoración precoz por Cuidados Paliativos puede aportar experiencia y conocimientos para el manejo multidisciplinar de estos pacientes, así como guías completas de tratamiento del dolor basadas en la evidencia, como la *ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico*.^{275-276,278,280} A este respecto, el trabajo conjunto con la Clínica del Dolor y Oncología Radioterápica (ver Apartado E.1) es básico, ya que pueden aportar técnicas analgésicas efectivas, como vertebroplastia, bloqueos nerviosos, colocación de parches de capsaicina, radioterapia antiálgica, etc.²⁸⁰

Por otra parte, la interrelación clásica entre Cuidados Paliativos y Hematología Clínica focalizada en situación de final de vida está cambiando actualmente dados los beneficios aportados por la intervención precoz e integración temprana de los Cuidados Paliativos en la asistencia de pacientes hematológicos.^{2,7,277,281} La intervención precoz puede promover el control de la carga sintomática y el distrés emocional e influir positivamente en la calidad de vida.²⁷⁶ 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.²⁷⁷ En este contexto se podría considerar que las derivaciones a Cuidados Paliativos basadas en pronóstico resultan escasamente aplicables.²⁸¹ 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 con MM y su familia.²⁷⁶ En este sentido, se han realizado propuestas de colaboración y recomendaciones para la derivación a Cuidados Paliativos de pacientes hematológicos candidatos a intervención precoz (ver Tabla 14).²⁸²

En conclusión, es importante individualizar la intervención de Cuidados Paliativos en los pacientes con MM y de cualquier otra neoplasia hematológica adaptándola a sus necesidades en cada momento.²⁸¹⁻²⁸² 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, 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.^{8,276,281-282}

Tabla 14. Objetivos de los cuidados paliativos precoces en neoplasias hematológicas(adaptado de LeBlanc TW, El-Jawahri A, 2015)²⁸²

¿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.

F.2.2. 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.²⁸³ No obstante, la población de edad avanzada es muy heterogénea en cuanto a sus condiciones de salud y el establecimiento de una estrategia terapéutica debe basarse en ofrecer a cada paciente la opción más intensiva posible de acuerdo con su perfil de fragilidad.²⁸⁴⁻²⁸⁵

El estándar de referencia para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la valoración geriátrica integral (VGI), 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.⁴ 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.²⁸⁶

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 los centros, se han planteado alternativas más simples que, si bien no pueden sustituir el beneficio de la VGI, pueden permitir una implementación más universal.

En caso de disponer de soporte geriátrico, es necesario utilizar herramientas de cribado de fragilidad que permitan seleccionar a aquellos pacientes que requieran una valoración más amplia mediante VGI.²⁸⁶ Las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en el entorno del paciente oncológico son el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) y el *Geriatric 8* (G8).²⁸⁷⁻²⁸⁸

También son útiles las herramientas de valoración geriátrica básica que puedan ser aplicadas por profesionales no especialistas en geriatría.²⁸⁹ En este contexto han surgido múltiples iniciativas específicas para el paciente con MM:

- *International Myeloma Working Group* (puntuación de fragilidad según la escala IMWG).²⁹⁰
- *Revised Myeloma Comorbidity Score* (R-MCS).²⁹¹
- *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index* (HCT-CI/Sorrer).²⁹²
- *The GAH Scale*.²⁹³

Anexo 1. Seguimiento 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. • 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 asintomático	Cada tres meses, ajustable según criterio clínico y criterios de riesgo.	<ul style="list-style-type: none"> • 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).

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

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 y 11 c/21 días. Talidomida. Inicial: 50 mg/d OR durante dos semanas. Si hay buena tolerancia, escalarla hasta 100 mg/d, OR. Administración continua. Dexametasona: 20 mg OR, días 1-4 y 9-12, ciclos de 28 días.	Cada 21 días
D-VTd inducción primera línea	Daratumumab: 16 mg/Kg IV Frecuencia de administración: Semanal: semanas 1 a 8 (8 dosis en total). Cada 2 semanas: semanas 9 a 16 (4 dosis en total). (Detener para quimioterapia y TPH) Cada 2 semanas: consolidación 1 a 8 (4 dosis en total). Bortezomib: 1,3 mg/m ² SC, días 1, 4, 8 y 11 c/21 d. Talidomida. Inicial: 50 mg/d OR durante dos semanas. Si hay buena tolerancia, escalarla hasta 100 mg/d OR. Administración continua. Dexametasona: 20 mg OR, días 1-4 y 9-12, ciclos de 28 días.	
Acondicionamiento TPH	200 mg/m ² dosis única bolo IV, 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	
D-VMP y mantenimiento con daratumumab	Daratumumab: daratumumab (IV), 16 mg/Kg. Frecuencia de administración: Semanal: semanas 1 a 9 (ciclos 1-3). Cada 3 semanas: semanas 10 a 24 (ciclos 4-8). Cada 4 semanas: semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad (ciclos ≥9). Bortezomib: 1,3 mg/m ² SC, días 1, 4, 8 y 11, durante un total de 8 ciclos. Melfalán: 0,25 mg/Kg (o 9 mg/m ²) OR, días 1-4 de cada 4-6 semanas (según tolerancia). Prednisona: 60 mg/m ² 1-4 y 29-32 OR.	

Esquemas de uso habitual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
DRd	<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 OR, 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 $<18,5$). 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
VRd	<p>Bortezomib: 1,3 mg/m² SC días 1, 4, 8 y 11 de cada 21 (8 ciclos).</p> <p>Lenalidomida: 25 mg/d OR, días 1-14 de cada 21 (8 ciclos).</p> <p>Dexametasona: 20 mg/d OR, días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada 21 (8 ciclos)</p> <p>Mantenimiento hasta toxicidad o progresión:</p> <p>Lenalidomida: 25mg/d OR, días 1-21 de cada 28.</p> <p>Dexametasona: 40mg/d OR días 1, 8, 15 y 22 de cada 28.</p>	
	Recaída	
KRd	<p>Carfilzomib IV, dosis inicial 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, días 1 y 2.</p> <p>O, si se tolera la dosis inicial, 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg), días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1.</p> <p>O ciclos 2-12: 27 mg/m², días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.</p> <p>O ciclos ≥ 13: 27 mg/m², días 1, 2, 15 y 16.</p> <p>Lenalidomida: 25 mg/d, días 1-21.</p> <p>Dexametasona: 40 mg/d, días 1, 8, 15 y 22.</p>	Cada 28 días
Kd	<p>Carfilzomib IV, 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 (OR o IV): 20 mg, días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.</p>	Cada 28 días
PVd	<p>Ciclos 1-8:</p> <p>Pomalidomida: 4 mg/d OR, días 1-14.</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² SC, días 1, 4, 8 y 11.</p> <p>Dexametasona: 20 mg/d OR, días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12.</p>	Cada 21 días

Esquemas de uso habitual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
	<p>Ciclos 9 en adelante:</p> <p>Pomalidomida: 4 mg/d OR, días 1-14</p> <p>Bortezomib: 1,3 mg/m² SC, días 1 y 8</p> <p>Dexametasona: 20mg/d OR, días 1, 2, 8 y 9.</p>	
DVd	<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>Bortezomib 1,3 mg/m² SC, días 1, 4, 8 y 11.</p> <p>Dexametasona a dosis bajas (40 mg/semana o 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
IKd	<p>Ciclo 1</p> <p>Isatuximab: 10 mg/Kg IV, días 1, 8, 15 y 22.</p> <p>Carfilzomib: 20 mg/m² IV, días 1 y 2 / 56 mg/m², días 8, 9, 15 y 16.</p> <p>Dexametasona: 20 mg/d OR (IV si coincide con isatuximab o carfilzomib), días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.</p> <p>Ciclo 2 y posteriores.</p> <p>Isatuximab: 10 mg/kg IV, días 1 y 15.</p> <p>Carfilzomib: 56 mg/m² IV, días 1, 2, 8, 9, 15 y 16.</p> <p>Dexametasona: 20 mg/d OR (IV si coincide con isatuximab o carfilzomib), días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23.</p>	Cada 28 días
IPd en 3º línea o posteriores	<p>Ciclo 1</p> <p>Isatuximab: 10 mg/Kg IV, días 1, 8, 15 y 22.</p> <p>Pomalidomida: 4 mg/d OR, días 1-21.</p> <p>Dexametasona: 40 mg/d OR/IV, días 1, 8, 15 y 22.</p> <p>Ciclo 2 y posteriores:</p> <p>Isatuximab: 10 mg/Kg IV, días 1 y 15.</p> <p>Pomalidomida: 4 mg/d OR, días 1-21.</p> <p>Dexametasona: 40 mg/día OR/IV los días 1, 8, 15, 22</p>	Cada 28 días
DRd en 3ª 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 OR, días 1-21 de cada 28.</p>	Cada 28 días

Esquemas de uso habitual

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
	Dexametasona a dosis bajas (40 mg/semana o 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.	
Pd	Pomalidomida: 4 mg, días 1-21. Dexametasona: 40 mg, días 1, 8, 15 y 22.	Cada 28 días
Rd	Lenalidomida: 25 mg/d OR, días 1-21 de cada 28. Dexametasona a dosis bajas (40 mg/semana o 20 mg/semana en pacientes >75 años o con IMC <18,5).	Cada 28 días

Esquemas de uso excepcional

Esquema	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Daratumumab en monoterapia	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).	
VBAAd	Doxorubicina: 40 mg/m ² /día IV, día 1 Carmustina: 30 mg/m ² /día IV, día 1 Vincristina: 1 mg/día IV, día 1 Dexametasona: 40 mg/día OR, días 1-4, 9-12 y 17-20	Ciclos de 28 días
Td-PACE	Talidomida 100 mg/día OR Dexametasona 40 mg OR días 1-4 Cisplatino 10 mg/ m ² días 1-4 Ciclofosfamida 400 mg/ m ² días 1-4 infusión continua Etopósido 40 mg/ m ² días 1-4 infusión continua Doxorubicina 10 mg/m ² /día IV días 1-4 1 mg/m ² IV 5 seg., días 1, 4, 8 y 11	Ciclos de 28 días
Ciclofosfamida en monoterapia	Ciclofosfamida 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 Prednisona 100 mg, días 1-5 o dexametasona 40 mg OR, 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.²⁹⁴

Características clínicas

Según su presentación clínica, se distinguen dos formas:

- LCP primaria (60%): *de novo* en pacientes sin evidencia previa de MM.
- LCP secundaria (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 LPC secundaria 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%

LCP = leucemia de células plasmáticas; MM = Mieloma múltiple

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* se encuentran 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 se comparan con los esquemas de quimioterapia convencional, pero con frecuentes recaídas tempranas. El objetivo es conseguir respuestas duraderas. En MM, bortezomib ha mostrado capacidad de revertir (al menos parcialmente) el acontecimiento adverso de la citogenética de alto riesgo y se considera un fármaco esencial en la LCP.²⁹⁵⁻²⁹⁷ Un estudio prospectivo de Fase II que testaba la eficacia de bortezomib en combinación con dexametasona y doxorubicina o ciclofosfamida seguido de altas dosis de melfalán y auto-TPH mostró una tasa de respuesta del 69% y una SG de 36,3.²⁹⁴ Otros estudios retrospectivos han confirmado este dato, aunque un estudio israelí contradice los resultados de los estudios mencionados.^{4-5,7,298} En cuanto a los IMiD, el primer estudio prospectivo fue llevado a cabo por Musto *et al.* en 2014 y demostró respuestas en los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona.²⁹⁹ Talidomida y lenalidomida parecen aumentar la supervivencia en combinación con bortezomib, en comparación con bortezomib en monoterapia o en combinación con otros fármacos.²⁹⁹⁻³⁰¹ En cuanto al papel del auto-TPH, dos estudios prospectivos de Fase II han demostrado que el auto-TPH es capaz de prolongar la SLP y la SG de estos pacientes.^{294,298,299,302-303} El papel del alo-TPH es más controvertido, pero parece que puede aumentar la profundidad de la respuesta. Futuros estudios en marcha (como el estudio 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 recaída muy precoz pre-TPH y post-TPH es muy alto. Por este motivo, de acuerdo con las recomendaciones de consenso y a pesar del bajo nivel de evidencia (*nivel de evidencia VB*), se recomienda valorar un TPH 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.

Anexo 4. 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 (gestor de datos personales, 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 CM 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 Institut Català d'Oncologia 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 a los 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 su elaboración. 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. Asimismo, hay que revisar la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para una posible corrección (reducción, ampliación o sustitución de los indicadores).

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis 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.

Bibliografía

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21
2. Revlimid | European Medicines Agency. Accessed March 18, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid>
3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, 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;93(11):824-842. doi:10.1093/jnci/93.11.824
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412-5417. doi:10.1182/blood-2008-12-194241
5. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009;113(22):5418-5422. doi:10.1182/blood-2008-12-195008
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):859-866. doi:10.4065/79.7.859
7. Kyle RA, Therneau TM, Vincent Rajkumar S, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564-569. doi:10.1056/NEJMoa01133202
8. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-817. doi:10.1182/blood-2005-03-1038
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2005;6(2):102-114. doi:10.3816/CLM.2005.n.036
10. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, et al. Smoldering multiple myeloma: Natural history and recognition of an evolving type. *Br J Haematol.* 2003;123(4):631-636. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04654.x
11. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. Published online 2015.
12. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4 SPEC. ISS.):553-568. doi:10.1016/j.beha.2005.01.008
13. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2004;126(3):348-354. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05045.x

14. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, 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;135(3):477-484. doi:10.1007/s00432-008-0470-7
15. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28(5):981-992. doi:10.1038/leu.2013.293
16. Harousseau JL, 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*. 2009;20 Suppl 4:97-99. doi:10.1093/annonc/mdp140
17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
18. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):e302-e312. doi:10.1016/S1470-2045(19)30309-2
19. Conte L G, Figueroa M G, Lois V V, 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. doi:10.4067/S0034-98872008000100001
20. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242
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):1128-1132. doi:10.1111/j.1749-6632.1958.tb42675.x
22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863-2869. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267
23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
24. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-734. doi:10.1002/ajh.24402
26. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, 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*. 2012;119(3):687-691. doi:10.1182/blood-2011-07-370460

27. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4384-4390. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0396
28. Nanni C, Zamagni E, Versari A, 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.* 2016;43(3):414-421. doi:10.1007/s00259-015-3200-9
29. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, 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.* 2009;74(3):740-746. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.037
30. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, 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.* 2005;16(11):1824-1828. doi:10.1093/annonc/mdi362
31. Knobel D, Zhouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: A multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer.* 2006;6:118. doi:10.1186/1471-2407-6-118
32. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: mayo clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(1):43-48. doi:10.1016/0360-3016(89)90008-4
33. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol.* 1983;1(4):255-262. doi:10.1200/JCO.1983.1.4.255
34. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):113-120. doi:10.1016/s0360-3016(00)01572-8
35. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6(11):1497-1501. doi:10.1016/0360-3016(80)90006-1
36. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo. Published online 2015:40.
37. Tournier-Rangear L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, 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.* 2006;64(4):1013-1017. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.09.019
38. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* Published online 2005:373-376. doi:10.1182/asheducation-2005.1.373
39. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):794-808. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.009
40. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):113-120. doi:10.1016/s0360-3016(00)01572-8

41. Kumar SK, Baljevic M, ξ P, 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*. 2005;35(4):211-215. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00804.x
43. Bachar G, Goldstein D, Brown D, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck - Long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck*. 2008;30(8):1012-1019. doi:10.1002/hed.20821
44. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: A multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol*. 2008;83(9):702-707. doi:10.1002/ajh.21211
45. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(1):49-63. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06491.x
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*. 2009;73(3):789-794. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.077
47. Kyle RA, Child JA, Anderson K, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-757. doi: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.
49. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. *Intern Med J*. 2005;35(4):211-215. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00804.x
50. Barosi G, Boccadoro M, Cavo 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*. 2004;89(6):717-741.
51. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, 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. *The Lancet*. 2010;376(9758):2075-2085. doi:10.1016/S0140-6736(10)61424-9
52. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, 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. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
53. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750

54. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
55. Moreau P, Hulin C, Perrot A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1378-1390. doi:10.1016/S1470-2045(21)00428-9
56. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996;335(2):91-97. doi:10.1056/NEJM199607113350204
57. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. Vol 19.; 2003.
58. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, 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;120(8):1589-1596. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
59. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, 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;120(1):9-19. doi:10.1182/blood-2012-02-408898
60. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, 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):1617-1629. doi:10.1016/S1470-2045(15)00389-7
61. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. *Leukemia*. 2017;31(8):1727-1734. doi:10.1038/leu.2016.381
62. Cavo M, Gay F, Beksac M, 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*. 2020;7(6):e456-e468. doi:10.1016/S2352-3026(20)30099-5
63. Moreau P, Facon T, Attal M, 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;99(3):731-735. doi:10.1182/blood.V99.3.731
64. Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, 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;31(15_suppl):8509-8509. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8509

65. Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, 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;115(1-2):9-14. doi:10.1159/000089459
66. Abu Zaid B, Abdul-Hai A, Grotto I, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2480-2484. doi:10.3109/10428194.2013.782608
67. Reece D, Song K, LeBlanc R, et al. Efficacy and Safety of Busulfan-Based Conditioning Regimens for Multiple Myeloma. *The Oncologist.* 2013;18(5):611-618. doi:10.1634/theoncologist.2012-0384
68. Chen AI, Negrin RS, McMillan A, 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;47(4):516-521. doi:10.1038/bmt.2011.106
69. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, 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;16(20):5079-5086. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1662
70. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, 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;19(1):69-74. doi:10.1016/j.bbmt.2012.08.009
71. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, 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):1337-1341. doi:10.1038/leu.2009.26
72. Knop S, Liebisch P, Wandt H, 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.* 2009;27(15_suppl):8516. doi: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;92(8):1149-1150. doi:10.3324/haematol.11228
74. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, 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;4(3):343-350. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4600
75. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, 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;18(8):533-540. doi:10.1016/j.clml.2018.05.019
76. 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.* Vol 22. Elsevier Inc.; 2016:1391-1396. doi:10.1016/j.bbmt.2016.03.021

77. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1782-1791. doi:10.1056/NEJMoa1114138
78. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
79. imenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, 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;18(5):773-779. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.044
80. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, 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;30(10):2047-2054. doi:10.1038/leu.2016.101
81. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1110-1120. doi:10.1056/NEJMoa065464
82. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, 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;121(25):5055-5063. doi:10.1182/blood-2012-11-469452
83. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22(8):1485-1493. doi:10.1038/leu.2008.131
84. Patriarca F, Einsele H, Spina F, 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;18(4):617-626. doi:10.1016/j.bbmt.2011.07.026
85. Ghosh N, Ye X, Tsai HL, 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;23(11):1903-1909. doi:10.1016/j.bbmt.2017.07.003
86. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):895-905. doi:10.1056/NEJMoa1402888
87. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1770-1781. doi:10.1056/NEJMoa1114083
88. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
89. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10168):253-264. doi:10.1016/S0140-6736(18)33003-4
90. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, 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;110(11):73-73. doi:10.1182/blood.v110.11.73.73

91. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, 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;120(8):1589-1596. doi:10.1182/blood-2012-02-408922
92. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
93. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, 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;118(22):5752-5758; quiz 5982. doi:10.1182/blood-2011-05-355081
94. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721-1729. doi:10.1038/leu.2015.80
95. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, 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. *The Lancet*. 2017;389(10068):519-527. doi:10.1016/S0140-6736(16)31594-X
96. Moreau P, Attal M, Hulin C, 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. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)31240-1
97. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132-147. doi:10.1056/NEJMoa2204925
98. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-945. doi:10.1182/blood.2020005288
99. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U, et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(11):e810-e821. doi:10.1016/S2352-3026(22)00263-0
100. Moreau P, Facon T, Attal M, 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;99(3):731-735. doi:10.1182/blood.V99.3.731
101. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495-2502. doi:10.1056/NEJMoa032290
102. Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, 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;31(15_suppl):8509-8509. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8509

103. Gay F, Magarotto V, Crippa C, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122(8):1376-1383. doi:10.1182/blood-2013-02-483073
104. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;376(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1611750
105. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006;108(10):3289-3294. doi:10.1182/blood-2006-05-022962
106. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van Der Holt B, 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;30(24):2946-2955. doi:10.1200/JCO.2011.39.6820
107. Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood.* 2008;112(8):3115-3121. doi:10.1182/blood-2008-03-145235
108. Lokhorst HM, Van Der Holt B, Zweegman S, 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;115(6):1113-1120. doi:10.1182/blood-2009-05-222539
109. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012;119(1):7-15. doi:10.1182/blood-2011-06-357038
110. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, 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;27(11):1788-1793. doi:10.1200/JCO.2008.18.8573
111. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, 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;121(9):1517-1523. doi:10.1182/blood-2012-09-451872
112. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn 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;20(1):57-73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30687-9
113. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479
114. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, 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;27(36):6086-6093. doi:10.1200/JCO.2009.22.2232

- 115.** Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, 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. doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
- 116.** Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, 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.* 2008;111(3):1101-1109. doi:10.1182/blood-2007-05-090258
- 117.** Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
- 118.** Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4459-4465. doi:10.1200/JCO.2007.12.3463
- 119.** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, 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.* 2010;11(10):934-941. doi:10.1016/S1470-2045(10)70187-X
- 120.** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood.* 2012;120(13):2581-2588. doi:10.1182/blood-2012-05-427815
- 121.** Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2020;395(10218):132-141. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3
- 122.** Mateos M V., Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-528. doi:10.1056/NEJMoa1714678
- 123.** Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2104-2115. doi:10.1056/NEJMoa1817249
- 124.** Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582-1596. doi:10.1016/S1470-2045(21)00466-6
- 124b.** Acord CFT-SISCAT. Bortezomib+lenalidomida+dexametasona (VRd) (Mieloma múltiple 1L No candidats TPH). [Internet] 2023. Último acceso noviembre 2023. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/bortezomib-lenalidomida-dexametasona-vrd-drd-dvmp-mm-1l-no-taph>
- 125.** San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359(9):906-917. doi:10.1056/NEJMoa0801479

- 126.** Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1759-1769. doi:10.1056/NEJMoa1112704
- 127.** Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):906-917. doi:10.1056/NEJMoa1402551
- 128.** Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood.* 2012;120(13):2581-2588. doi:10.1182/blood-2012-05-427815
- 129.** Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. In: *Blood.* Vol 117. *Blood;* 2011:4691-4695. doi:10.1182/blood-2010-10-299487
- 130.** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
- 131.** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):728-734. doi:10.1200/JCO.2017.76.5032
- 132.** Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood.* 2017;130(24):2610-2618. doi:10.1182/blood-2017-06-791228
- 133.** Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, 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;102(10):1767-1775. doi:10.3324/haematol.2017.170118
- 134.** Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1516282
- 135.** Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331. doi:10.1056/NEJMoa1607751
- 136.** Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811-1822. doi:10.1056/NEJMoa1805762
- 137.** Paludo J, Mikhael JR, Laplant BR, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(10):1198-1204. doi:10.1182/blood-2017-05-782961
- 138.** San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, 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;15(11):1195-1206. doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1
- 139.** Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood.* 2016;127(6):713-721. doi:10.1182/blood-2015-09-665018

- 140.** Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):65-76. doi:10.1016/S1470-2045(21)00579-9
- 141.** Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10292):2361-2371. doi:10.1016/S0140-6736(21)00592-4
- 142.** Richardson PG, Oriol A, Beksac M, 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;20(6):781-794. doi:10.1016/S1470-2045(19)30152-4
- 143.** Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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. *The Lancet.* 2019;394(10214):2096-2107. doi:10.1016/S0140-6736(19)32556-5
- 144.** Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, 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;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
- 145.** Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
- 146.** Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. *Blood.* 2019;133(2):147-155. doi:10.1182/blood-2018-06-860015
- 147.** Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, 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. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(10):2501-2504. doi:10.1080/10428194.2017.1298755
- 148.** Miguel JS, Weisel K, Moreau P, 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;14(11):1055-1066. doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2
- 149.** Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-221. doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0
- 149b.** European Medicines Agency. EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep. [Internet]. 2023. Último acceso: octubre 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>

- 150.** Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, 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;31(1):107-114. doi:10.1038/leu.2016.176
- 151.** Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, 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;92(4):546-549. doi:10.3324/haematol.10759
- 152.** Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López 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;26(35):5775-5782. doi:10.1200/JCO.2008.17.9721
- 153.** Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, 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;106(12):3755-3759. doi:10.1182/blood-2005-03-1301
- 154.** Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, 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;142(5):766-774. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07263.x
- 155.** Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(14):2732-2739. doi:10.1200/JCO.2003.01.055
- 156.** Rosiñol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-1345. doi:10.1182/blood.2019000241
- 157.** Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-1560. doi:10.1016/S0140-6736(15)01120-4
- 158.** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(8):754-766. doi:10.1056/NEJMoa1606038
- 159.** Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079-2087. doi:10.3324/haematol.2018.194118
- 160.** San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, 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;3(11):e506-e515. doi:10.1016/S2352-3026(16)30147-8
- 161.** Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, 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;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8

- 162.** Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e105-e118. doi:10.1016/S1470-2045(20)30756-7
- 163.** Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2016;128(1):34-44. doi:10.1182/blood-2016-03-705210
- 164.** Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, 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;7(6):e447-e455. doi:10.1016/S2352-3026(20)30081-8
- 165.** Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, 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;128(4):497-503. doi:10.1182/blood-2016-02-700872
- 166.** Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):801-812. doi:10.1016/S1470-2045(21)00128-5
- 167.** Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-8587. doi:10.1200/JCO.2005.02.8670
- 168.** 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.* 2005;103(2):393-401. doi:10.1002/cncr.20755
- 169.** Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer.* 1980;45(4):647-652. doi:10.1002/1097-0142(19800215)45:4<647::aid-cncr2820450405>3.0.co;2-e
- 170.** Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(5):801-804. doi:10.1016/0360-3016(93)90308-i
- 171.** Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Wertigkeit der radiotherapie in der behandlung des multiplen myeloms. *Strahlenther Onkol.* 2000;176(11):506-512. doi:10.1007/pl00002317
- 172.** Rudzianskiene M, Rudzianskas V, Dambrauskiene R, Gerbutavicius R. The Role of Radiology and Radiotherapy for Multiple Myeloma. In: *Update on Multiple Myeloma.* IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.75397
- 173.** Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2347-2357. doi:10.1200/JCO.2012.47.7901
- 174.** Stölting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(9):465-472. doi:10.1007/s00066-008-1808-4

- 175.** Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):593-602. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.593
- 176.** Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, et al. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(1):256-263. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.011
- 177.** Rades D, Fehlauser F, Schulte R, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3388-3393. doi:10.1200/JCO.2005.05.0542
- 178.** Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, 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;67(5):1506-1509. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.029
- 179.** Rades D, Lange M, Veninga T, 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.* 2009;73(1):228-234. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.044
- 180.** Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1889-1893. doi:10.1001/archinte.158.17.1889
- 181.** Torra R, Blade J, Cases A, 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):854-859. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05400.x
- 182.** Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis | Nefrología. Accessed April 24, 2020. <https://www.revistanefrologia.com/es-supervivencia-pacientes-con-mieloma-tratados-articulo-X0211699503015826>
- 183.** Clark WF, Stewart AK, Rock GA, 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):777-784.
- 184.** Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. In: *Seminars in Oncology.* Vol 29. ; 2002:12-18. doi:10.1053/sonc.2002.37417
- 185.** Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3890-3899. doi:10.1200/JCO.1998.16.12.3890
- 186.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMcp042806
- 187.** Barosi G, Boccadoro M, Cavo 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.* 2004;89(6):717-741.
- 188.** MacLennan ICM, Falconer Smith JF, Crockson RA. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. *Br Med J.* 1984;288(6428):1411-1416. doi:10.1136/bmj.288.6428.1411

- 189.** Weiss JH, Williams RH, Galla JH, et al. Pathophysiology of acute Bence-Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int.* 1981;20(2):198-210. doi:10.1038/ki.1981.122
- 190.** Major P, Lortholary A, Hon J, 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;19(2):558-567. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.558
- 191.** Bryan CW MKR. Effect of sustained diuresis on the renal lesions of mice with Bence Jones protein-producing tumors. - PubMed - NCBI. *J Lab Clin Med.* Published online 1974:409-416.
- 192.** Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(SUPPL.1):S4. doi:10.1186/ar2168
- 193.** Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1129-1136. doi:10.1681/ASN.2010080857
- 194.** Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):886-895. doi:10.1681/ASN.2006080821
- 195.** Hutchison CA, Heyne N, Airia P, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3823-3828. doi:10.1093/ndt/gfr773
- 196.** Torra R, Blade J, Cases A, 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):854-859. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05400.x
- 197.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMc042806
- 198.** Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33. doi:10.4065/78.1.21
- 199.** Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3890-3899. doi:10.1200/JCO.1998.16.12.3890
- 200.** Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-379. doi:10.1056/NEJMc042806
- 201.** Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia.* 2007;21(1):151-157. doi:10.1038/sj.leu.2404442
- 202.** Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood.* 2009;114(9):1729-1735. doi:10.1182/blood-2009-04-205013
- 203.** 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.* 1990;150(4):863-869.

- 204.** Abdul-Rahman IS. Renal disease in hematological malignancies. *Hong Kong J Nephrol.* 2011;13(1):5-18. doi:10.1016/S1561-5413(11)60002-1
- 205.** Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;376(9757):1989-1999. doi:10.1016/S0140-6736(10)62051-X
- 206.** Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, 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;12(8):743-752. doi:10.1016/S1470-2045(11)70157-7
- 207.** Terpos E, Sezer O, Croucher PI, 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.* 2009;20(8):1303-1317. doi:10.1093/annonc/mdn796
- 208.** Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia.* 2000;14(5):841-844. doi:10.1038/sj.leu.2401770
- 209.** Kuroda J, Kimura S, Segawa H, et al. p53-independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. *Cancer Sci.* 2004;95(2):186-192. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03202.x
- 210.** Corso A, Ferretti E, Lazzarino M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. *Hematology.* 2005;10(3):215-224. doi:10.1080/10245330500094714
- 211.** 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):665-672. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.2713086.x
- 212.** 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.* 2007;31(3):341-352. doi:10.1016/j.leukres.2006.07.018
- 213.** Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1228-1263. doi:10.1200/JCO.18.02096
- 214.** Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):812-818. doi:10.1200/JCO.2017.76.6402
- 215.** Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2464-2472. doi:10.1200/JCO.2007.12.1269
- 216.** Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2006;2(1):7-14. doi:10.1200/jop.2006.2.1.7

- 217.** Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, 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;91(7):968-971.
- 218.** Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, 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;98(8):1735-1744. doi:10.1002/cncr.11701
- 219.** Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess*. 2004;8(4). doi:10.3310/hta8040
- 220.** Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, 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;44(9):1545-1548. doi:10.3109/10428190309178778
- 221.** Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):945-952. doi:10.1200/JCO.2005.04.2465
- 222.** Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
- 223.** Raje N, Terpos E, Willenbacher W, 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;19(3):370-381. doi:10.1016/S1470-2045(18)30072-X
- 224.** Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1211-1225. doi:10.1086/605664
- 225.** Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*. 1982;96(1):47-50. doi:10.7326/0003-4819-96-1-47
- 226.** Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. *Am J Med*. 1981;71(6):935-940. doi:10.1016/0002-9343(81)90303-X
- 227.** Cesana C, Nosari A, Klersy C, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica*. 2003;88(9):1022-1028.
- 228.** Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(6):1231-1246. doi:10.1016/j.hoc.2007.08.006
- 229.** 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):624-628. doi:10.1016/S0002-9343(95)00043-7
- 230.** Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 I):979-995. doi:10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00008

- 231.** Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: A case-matched study in advanced multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2007;78(4):297-302. doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00823.x
- 232.** Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
- 233.** Drayson MT, Bowcock S, Planche T, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1760-1772. doi:10.1016/S1470-2045(19)30506-6
- 234.** Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
- 235.** Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood.* 2007;109(7):2767-2772. doi:10.1182/blood-2006-08-042275
- 236.** Palumbo A, Gay F, Bringhen S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2008;19(6):1160-1165. doi:10.1093/annonc/mdn018
- 237.** Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006;108(7):2165-2172. doi:10.1182/blood-2006-04-019778
- 238.** Fukushima T, Sato T, Nakamura T, 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;32(12):5437-5440.
- 239.** Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):728-734. doi:10.1200/JCO.2017.76.5032
- 240.** Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMoa043445
- 241.** Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer.* 2000;82(7):1261-1265. doi:10.1054/bjoc.1999.1088
- 242.** 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;130(1):96-98. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05582.x
- 243.** Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica.* 2019;104(3):435-443. doi:10.3324/haematol.2018.210252
- 244.** Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, 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.* 2012;35(7):512-528.
doi:10.1016/j.gastrohep.2012.04.006

- 245.** Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Accessed April 27, 2020.
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/daratumumab-darzalex-riesgo-de-reactivacion-del-virus-de-la-hepatitis-b/?lang=ca>
- 246.** 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.* 2004;15(10):1490-1494. doi:10.1093/annonc/mdh385
- 247.** 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;101(3):558-566. doi:10.1002/cncr.20405
- 248.** Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, 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;367(9513):825-831. doi:10.1016/S0140-6736(06)68338-4
- 249.** Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica.* 2004;89(7):826-831.
- 250.** Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica.* 2001;86(4):399-403.
- 251.** 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;24(3):431-436. doi:10.1200/JCO.2005.03.0221
- 252.** MYELOMA RM, Dimopoulos1 M, Weber2 D, et al. EVALUATING ORAL LENALIDOMIDE (REVLIMID-) AND DEXAMETHASONE VERSUS PLACEBO AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. Jesus
- 253.** Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2079-2080.
- 254.** Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1021-1030. doi:10.1056/NEJMoa053583
- 255.** Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer.* 2008;112(7):1522-1528. doi:10.1002/cncr.23336
- 256.** M. Z, B. B, E. A, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: Effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126(5):715-721.

- 257.** Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, 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;92(4):546-549. doi:10.3324/haematol.10759
- 258.** Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, 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):1568-1574. doi:10.4065/80.12.1568
- 259.** 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]. *J Thromb Haemost*. 2006;4(8):1842-1845. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02059.x
- 260.** Klein U, Kosely F, Hillengaß J, 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. doi:10.1007/s00277-008-0561-1
- 261.** Ikhtlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2006;81(6):420-422. doi:10.1002/ajh.20625
- 262.** Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):414-423. doi:10.1038/sj.leu.2405062
- 263.** Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, 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*. 2014;32(6):587-600. doi:10.1200/JCO.2013.48.7934
- 264.** Kyle RA. Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurol Clin*. 1992;10(3):713-734. doi:10.1016/s0733-8619(18)30205-6
- 265.** Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507-1515. doi:10.1016/j.ejca.2008.04.018
- 266.** Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood*. 2008;112(5):1593-1599. doi:10.1182/blood-2008-04-149385
- 267.** Mileschkin 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*. 2006;24(27):4507-4514. doi:10.1200/JCO.2006.05.6689
- 268.** Cavaletti G, Beronio A, Reni L, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: A clinical and neurophysiologic study. *Neurology*. 2004;62(12):2291-2293. doi:10.1212/WNL.62.12.2291
- 269.** El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(3):146-152. doi:10.3816/CLM.2008.n.017

- 270.** Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: A single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007;110(5):1042-1049. doi:10.1002/cncr.22921
- 271.** Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(1):79-96. doi:10.2174/157015908783769644
- 272.** Walsh JC. The Neuropathy of Multiple Myeloma: An Electrophysiological and Histological Study. *Arch Neurol*. 1971;25(5):404-414. doi:10.1001/archneur.1971.00490050038003
- 273.** 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. doi:10.2165/00044011-200929060-00003
- 274.** 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):231-241. doi:10.2165/00044011-200929040-00002
- 275.** Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011;154(1):76-103. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08574.x
- 276.** Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(5):692-700. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.04.012
- 277.** 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. *Palliat Med*. 2018;32(1):79-105. doi:10.1177/0269216317735246
- 278.** García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(3):104-115. doi:10.1157/13107365
- 279.** 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*. 2010;15(1):17-25. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00248.x
- 280.** Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico. Barcelona 2022. Institut Català d'Oncologia. Último acceso: febrero de 2021.
- 281.** LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(4):300-308. doi:10.1007/s11899-017-0392-z
- 282.** LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematology*. 2015;2015(1):471-478. doi:10.1182/asheducation-2015.1.471
- 283.** Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? *Curr Opin Oncol*. 2017;29(5):315-321. doi:10.1097/CCO.0000000000000395

- 284.** Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224
- 285.** Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. *Haematologica*. 2020;105(5):1183-1188. doi:10.3324/haematol.2019.242958
- 286.** Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
- 287.** Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-1699.
- 288.** Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
- 289.** Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131(5):515-524. doi:10.1182/blood-2017-09-746420
- 290.** Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, 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*. 2016;101(9):1110-1119. doi:10.3324/haematol.2016.148189
- 291.** Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017;102(5):910-921. doi:10.3324/haematol.2016.162693
- 292.** Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-2919. doi:10.1182/blood-2005-05-2004
- 293.** Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, 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*. 2015;6(5):353-361. doi:10.1016/j.jgo.2015.03.003
- 294.** Royer B, Minvielle S, Diouf M, 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;34(18):2125-2132. doi:10.1200/JCO.2015.63.1929
- 295.** LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, 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;128(22):2306-2306. doi:10.1182/blood.v128.22.2306.2306
- 296.** An G, Acharya C, Deng S, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. *Exp Hematol*. 2015;43(3):168-176.e2. doi:10.1016/j.exphem.2014.11.004

- 297.** Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014;28(3):690-693. doi:10.1038/leu.2013.335
- 298.** Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma – a multicenter retrospective analysis of outcome. *Leuk Res*. 2018;68:9-14. doi:10.1016/j.leukres.2018.02.010
- 299.** Musto P, Simeon V, Martorelli MC, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia*. 2014;28(1):222-225. doi:10.1038/leu.2013.241
- 300.** Jung SH, Lee JJ, Kim K, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A retrospective multicenter study (KMM160). *Oncotarget*. 2017;8(45):79517-79526. doi:10.18632/oncotarget.18535
- 301.** Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, et al. Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agents: A Multicenter Study of the Japanese Society of Myeloma. *Acta Haematol*. 2016;135(2):113-121. doi:10.1159/000439424
- 302.** Jurczynszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol*. 2018;180(6):831-839. doi:10.1111/bjh.15092
- 303.** Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, 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;8(3). doi:10.1038/s41408-018-0059-6.