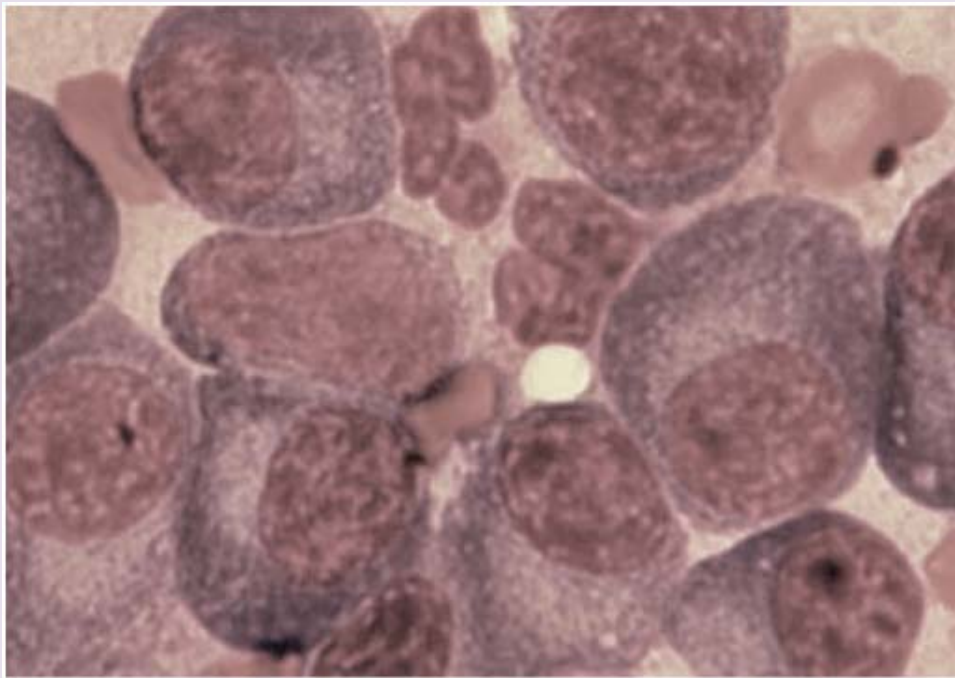


GUIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL GRUPO ASTURIANO DE LINFOMA Y MIELOMA.

1. PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN EN MIELOMA MÚLTIPLE



DOCUMENTO DE CONSENSO

GRUPO ASTURIANO DE LINFOMA Y MIELOMA

Año 2012

Advertencia: Los autores han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse de que las recomendaciones y dosis que figuran en el manual son las correctas y recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica vigente en la actualidad.

Sin embargo, se deben consultar las recomendaciones de forma periódica que realizan las autoridades sanitarias, organizaciones médicas y fabricantes de los productos.

No podemos hacernos responsables de las consecuencias que puedan derivarse de cualquier error que haya podido pasar inadvertido

Primera Edición: 2012

Edita: Sociedad Asturiana de Hematología y Hemoterapia

ISSN

DL: AS 3984-2012

Han colaborado en la elaboración de esta guía:

DRA ALMUDENA FERNANDEZ
DRA ANA DIAZ TRAPIELLA
DRA. ANA JULIA GONZALEZ HUERTA
DRA. ANA PILAR GONZALEZ
DR. ANGEL PAYER
DRA. ARIANA FONSECA
DRA. CARMEN BUESA
DRA CARMEN FERNANDEZ
DRA. CARMEN SANZO
DR. CESAR MORANTE
DRA. CLARA ALARCON
DR. CONCHA NICOLAS
DRA. CRISTINA CHAMORRO
DRA. ELISA LUÑO
DR. ENRIQUE COLADO
DRA ESTHER GONZALEZ GARCIA
DRA. EVA ALONSO NOGUES
DR. FERMIN JONTE
DR JOSE MARIA ALONSO
DR. JOSE MARIA VICENTE
DR JUAN CONTESTI
DR. MANUEL MATALLANA
DR. PABLO CHAMORRO
DRA. MILAGROS BALBIN
DRA. PILAR PALOMO

DRA. DOLORES CARRERA (PRIMERA EDICION)

INDICE

Capítulo 1. MIELOMA MULTIPLE. DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO.....	7
- Criterios diagnósticos	
- Estudios a realizar en el momento del diagnóstico de un mieloma múltiple	
- Estudios a realizar durante el seguimiento o evaluación de la respuesta	
- Estudios a realizar en la recaída	
Capítulo 2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN MIELOMA MULTIPLE.....	17
- Estudios para la estratificación al diagnóstico	
Capítulo 3. CRITERIOS DE RESPUESTA y TRATAMIENTO.....	19
- Criterios de respuesta	
- Criterios adicionales de respuesta (ensayos clínicos)	
- Eventos definitorios de mieloma: criterios de tratamiento	
- Criterios de retratamiento	
Capítulo 4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES25	25
CANDIDATOS AL TRASPLANTE	
- Tratamiento de inducción	
- Velcade Talidomida dexametasona (VTD)	
- Movilización	
- Acondicionamiento	
- Tratamiento de mantenimiento	
Capítulo 5. TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN PACIENTES39	39
NO CANDIDATOS AL TRASPLANTE	
- Esquemas basados en Talidomida	
- Esquemas basados en Bortezomib	
- Esquemas basados en Lenalidomida	
- Esquemas basados en Bortezomib e IMiDs	
- Esquemas basados en Bendamustina	
- Tratamiento de mantenimiento	
- Algoritmo de tratamiento	
- Situaciones especiales de manejo en pacientes mayores	
- Esquemas de tratamiento	
- Anexo 1: Efecto teratogénico de Talidomida y Lenalidomida	
Capítulo 6. TRATAMIENTO DE MIELOMA EN RECAIDA O REFRACTARIO.....	55
- Definición de mieloma en recaída/refractario (MMRR)	
- Esquemas de rescate basados en IMiDs: Lenalidomida dexametasona (RD)	
- Esquemas de rescate con Bortezomib (V)	
- Estrategias en recaída	
- Estrategias en mielomas refractarios	
- Situaciones especiales de recaída	
- Tratamiento con nuevas drogas en MMRR	
- Algoritmo de tratamiento en MMRR	
- Anexo 1: Sobre manejo de Lenalidomida	
- Esquemas de tratamiento	
ANEXO 1: ANEMIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. USO DE ERITROPOYETINA.....	73
ANEXO 2: GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD OSEA EN MIELOMA MÚLTIPLE.....	74
ANEXO 3. PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES Y VACUNAS EN MIELOMA MULTIPLE.....	78
ANEXO 4: MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN MIELOMA MULTIPLE....	83
ANEXO 5: NEUROPATÍA EN MIELOMA MULTIPLE.....	86

Abreviaturas:

Ab: antibióticos
C: Ciclofosfamida
CF: citometría de flujo
CP: células plasmáticas
CRAB: criterios de mieloma sintomático: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (bone).
CV: Calidad de vida
D o Dex: Dexametasona
d: dexametasona a bajas dosis
EA: efectos adversos
EE o SD: enfermedad estable
EF: electroforesis o proteinograma
EM: extramedular
ETE: enfermedad tromboembólica
FLC: cadenas ligeras libres (free light chain)
FQ: fluorquinolona
FR: función renal
GMSI: gammapatía monoclonal de significado indeterminado
GNX: genoxal
HTA: Hipertensión arterial
HSV: virus del herpes simple
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
IF: inmunofijación
Ig: inmunoglobulinas
IMIDS: agentes inmunomoduladores
iv: endovenoso
LDH lactato deshidrogenasa
LLC: leucemia linfática crónica
M: melfalán
MBRP: muy buena respuesta parcial
MDE: eventos diagnósticos de mieloma
MM: mieloma múltiple.
MMRR: mieloma múltiple en recaída o refractario
MP: melfalán prednisona
MPT: melfalán prednisona talidomida
ORR: respuesta global
PAD: Velcade adriamicina Dexametasona
PAM Pamidronato
PCR: proteína C reactiva
PFH: pruebas de función hepáticas
PFR: pruebas de función renal
po: vía oral
PTH: parathormona
RC: Remisión completa
R: Lenalidomida
Rd: Lenalidomida y dosis bajas de dexametasona
RD: Lenalidomida y dexametasona
RG: respuesta global
RP: remisión parcial
SG: supervivencia global
SLE: supervivencia libre de evento
SLP: supervivencia libre de progresión
SMM: smoldering mieloma multiple.
TAPH o TPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
T: Talidomida
TBC: Tuberculosis
TD: Talidomida dexametasona
TMP/SMX: trimetropin sulfametoxazol

TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TTP: tiempo hasta tratamiento
TVP: Trombosis venosa profunda
sc: subcutáneo
V: Velcade
VD: Velcade dexametasona
VGPR o MBRP (very good partial response): muy buena respuesta parcial
VSG: velocidad de sedimentación globular
VTD: Velcade Talidomida dexametasona
VZV: Virus de varicela zoster
ZOL: Zoledrónico

Capitulo 1. MIELOMA MULTIPLE. DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

- **Criterios diagnósticos**
- **Estudios a realizar en el momento del diagnóstico de un mieloma múltiple**
- **Estudios a realizar durante el seguimiento o evaluación de la respuesta**
- **Estudios a realizar en la recaída**

Capítulo 1- MIELOMA MÚLTIPLE. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las discrasias de células plasmáticas se caracterizan por la proliferación de un clon de células plasmáticas en la médula ósea que producen una inmunoglobulina monoclonal (completa o fracción).

Se clasifican en:

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI): presencia de todos los criterios siguientes:

- Pico monoclonal (M) sérico <3 gr/dl,
- Células plasmáticas en la médula ósea <10%,
- Ausencia de daño orgánico: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (bone) que pueda ser atribuido al desorden proliferativo de células plasmáticas.

Mieloma múltiple smoldering o asintomático (SMM): presencia de ambos criterios:

- Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 gr/dl y/o células plasmáticas clonales $\geq 10\%$,
- Ausencia de daño orgánico: hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas que pueda ser atribuido a desorden proliferativo de células plasmáticas.

Mieloma múltiple (MM) sintomático

- Células plasmáticas clonales en médula $\geq 10\%$,
- Presencia de proteína M sérica o urinaria (excepto en el MM no secretor),
- Daño de órganos atribuible al desorden de células plasmáticas (Eventos definitorios de mieloma o MDE), al menos uno de los siguientes:
 - Hipercalcemia: Ca $\geq 11,5$ mg/dl,
 - Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl,
 - Anemia normocítica normocrómica con Hb < 2 gr/dl de lo normal o Hb < 10 gr/dl,
 - Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas.

Mieloma no secretor:

- Inmunofijación negativa (IF-) en suero y orina.
 - Ratio cadenas ligeras libres (FLC) normal.
 - Células plasmáticas en médula ósea $> 10\%$ o plasmocitoma.
 - Presencia de uno o mas eventos definitorios de mieloma (MDE).
- Muchos necesitan confirmación mediante biopsia.

GMSI de cadenas ligeras:

- Ratio FLC anormal ($< 0,26$ o $> 1,65$).
- Aumento de una cadena ligera libre en suero (kappa o lambda) o de una cadena ligera clonal en orina.
- y sin expresión de cadena pesada determinada mediante inmunofijación.

Plasmocitoma solitario del hueso:

- Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.
- Única área de destrucción ósea debido a células plasmáticas clonales.
- Médula ósea no diagnóstica de MM.
- Serie ósea y RMI o PET/TAC normal.

- No MDE diferentes a la lesión ósea solitaria.

Plasmocitoma extramedular:

- Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.
- Tumor extramedular de células plasmáticas clonales.
- Médula ósea normal
- No MDE.

Plasmocitoma múltiple o recurrente:

- Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina.
- Más de un área localizada de destrucción ósea o tumor extramedular que puede ser recurrente.
- Médula ósea normal
- Serie ósea normal y RMN o PET/TAC (excepto las lesiones óseas localizadas)
- No MDE diferentes a las lesiones óseas localizadas.

Leucemia de células plasmáticas

- Se define como la presencia de un recuento absoluto superior a 2.000/mm³ o del 20% de células plasmáticas en sangre periférica.

Suelen tener más organomegalias, menos alteraciones óseas y menos componente monoclonal que el mieloma. Puede aparecer de novo o durante la evolución del mieloma.

ESTUDIOS A REALIZAR EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE UN MIELOMA MULTIPLE

- Historia y examen físico
- Hemograma y frotis.
- Bioquímica que incluya calcio y creatinina
- Electroforesis de proteínas séricas (proteinograma), inmunofijación en suero.
- Cuantificación de inmunoglobulinas (nefelometría).
- Orina sistemático y sedimento, proteinograma e inmunofijación en orina de 24 horas.
- Aspirado y/o biopsia de médula ósea.
- Citogenética (cariotipo y FISH)
- Serie ósea que incluya columna, pelvis, cráneo, húmeros y fémures. Se debe realizar RMN en algunas circunstancias.
- β 2 microglobulina y LDH
- Cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.

Historia y examen físico.

- **Historia familiar** sobre todo de leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin o discrasia de células plasmáticas en familiares primer grado.
En pacientes menores de 60 años valorar tipaje HLA de los hermanos para planear estrategias futuras.
- **Comorbilidades** que pueden afectar al tratamiento como enfermedad coronaria, arterial, insuficiencia cardiaca, HTA, disfunción renal, hepática o pulmonar o la presencia de neuropatía.

Test de laboratorio: analizar siempre el componente monoclonal en suero y orina.

- **Hemograma**
- **Frotis:** rouleaux, células plasmáticas circulantes
- **Bioquímica:** glucosa, pruebas de función renal y hepática, electrolitos, calcio y albúmina.

- **Estudio del componente monoclonal en suero:**
 - **Screen: proteinograma o electroforesis (EF):** cuantificación del componente monoclonal. Cuando el componente monoclonal es pequeño el trazado del proteinograma puede ser normal.
 - **Cuantificación de inmunoglobulinas (Nefelometría):** se recomienda usar de forma conjunta con el test anterior, pues son complementarios y nos permite detectar niveles descendidos de las inmunoglobulinas no afectas. Por otra parte, se debe tener en cuenta que la cuantificación nefelométrica puede sobreestimar el componente monoclonal cuando este está muy aumentado.
 - **Inmunofijación en suero (IF):** confirma el carácter monoclonal y permite conocer la composición de cadena ligera y pesada. Se debe realizar además en casos de hipogammaglobulinemia (como ocurre con frecuencia en el MM de cadenas ligeras) o si existe sospecha clínica de MM o discrasia de células plasmáticas incluso aunque la EF sea normal.
Si se observa un componente monoclonal en proteinograma con IF negativa o sólo positiva para una cadena ligera se debe pensar en MM IgD o IgE. En este caso se debe realizar primero la inmunofijación para cadena pesada de IgD o IgE y si alguna es positiva posteriormente cuantificar IgD o IgE por nefelometría (esta aproximación elimina la necesidad de cuantificar IgD o IgE en cualquier circunstancia).
La inmunosustracción es más barata pero menos sensible.

- **Estudio del componente monoclonal en orina:** se debe realizar de rutina en todos casos de sospecha de MM. La muestra de orina de 24 horas no se puede sustituir por una muestra de orina matutina.
 - **Proteinograma (EF) en orina de 24 horas:** se debe calcular la cantidad de proteínas en orina de 24 horas y enviar para EF una alícuota de orina de 24 horas concentrada: el componente monoclonal se puede calcular según el tamaño del pico en la EF.
 - **IF de una muestra de orina concentrada de 24 horas:** permite confirmar el carácter monoclonal y determinar el tipo de cadena ligera y pesada. Se debe realizar también si no hay proteína cuantificable o no se detecte pico en EF.

- **Albúmina:** es un parámetro importante pues forma parte del índice pronóstico ISS. La mejor forma de cuantificarla es la nefelometría o el método de bromocresol. También puede medirse por densitometría desde el trazado EF pero teniendo en cuenta que altos niveles de componente monoclonal tienden a sobreestimar la albúmina medida por este método.

- **Cadenas ligeras libres en suero:(FCL)** se recomienda su medición al diagnóstico en todos los casos de discrasia de células plasmáticas en el momento del diagnóstico:
 - En MM no secretor (EF-IF-) o MM oligosecretor (con pequeñas cantidades de proteína M en suero y/o orina) y en MM de cadenas ligeras es útil en el seguimiento y respuesta al tratamiento.
 - También son muy útiles en plasmocitomas o MM smoldering pues un valor anormal se asocia con un alto riesgo de progresión a MM sintomático.
 - Así mismo tiene valor pronóstico en la GMSI.

La determinación de cadenas ligeras libres no puede obviar el estudio de orina de 24 horas sobre todo en amiloidosis AL.

- **Aspirado y/o Biopsia de médula ósea (BMO) unilateral:**

Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de MM y se confirma este diagnóstico cuando se detectan más de 10% de células plasmáticas clonales.

Aunque el aspirado puede ser suficiente, se debe considerar la realización de BMO pues se calcula mejor la infiltración y se obvia la necesidad de realizarla posteriormente si el aspirado no es adecuado. En caso de realizar ambas técnicas, para el diagnóstico se considera el infiltrado más elevado que se halla obtenido.

Es obligatorio confirmar la clonalidad de las células plasmáticas mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo:

- Inmunohistoquímica para kappa o lambda: se puede usar CD138 para calcular con precisión el % de células plasmáticas en la BMO y confirmar la monoclonalidad identificando la proteína en el citoplasma de las células plasmáticas mediante inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia.
- Citometría de flujo, es útil para confirmar monoclonalidad pero no para cuantificar el porcentaje de células plasmáticas (suele estar descendida 1/3 respecto a la medida por morfología). También es útil para el seguimiento de la enfermedad mínima residual (EMR).

También se puede realizar una biopsia de una lesión ósea o de un plasmocitoma de tejidos blandos donde se demuestren células plasmáticas clonales para confirmar la afectación tisular en casos de ausencia de afectación de la médula ósea.

Si tenemos un plasmocitoma solitario diagnosticado por biopsia y en médula ósea menos del 10% de células plasmáticas clonales el diagnóstico será de “plasmocitoma solitario” sino existe afectación clonal en médula ósea o “plasmocitoma asociado a GMSI” en caso infiltración pero menor del 10%.

- **Citogenética**

El estudio citogenético aporta información para el pronóstico y la estratificación por lo que debe ser incluido en la evaluación inicial de pacientes con Mieloma Múltiple.

- **Cariotipo en muestra de Medula Osea con > 20% de células plasmáticas:** Pese al bajo rendimiento (<20%) se debe incluir en el estudio ya que proporciona información pronóstica al separar casos hiperdiploides de no hiperdiploides y permite detectar adicciones, deleciones y traslocaciones u otros reordenamientos menos frecuentes que no se podrían identificar aplicando las sondas habituales de FISH.
- Se debe realizar **FISH** tras separar células plasmáticas con sondas que incluyan 17p13; t(4;14) y t(14;16), por su pronóstico adverso. En la primera fase se realiza el reordenamiento de *IGH@* y *TP53*; si el reordenamiento de *IGH@* es positivo se debe excluir la t(4;14) y t(14;16) en una segunda fase. Si el cariotipo es normal con <20 metafases o sin mitosis se puede excluir hiperploidia con sondas centroméricas y del 13q

Estudios genéticos en Mieloma: Guía para el diagnóstico genético y seguimiento de las neoplasias hematológicas. 2011. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica.

Muestra para estudio: en el momento del diagnóstico y en la recaída.

Citogenética convencional: si más de 20% de células plasmáticas.

FISH

Diagnóstico: 1º Fase: *IGH@*, *TP53*; 2º Fase: *FGFR3/IGH@*; *MAF/IGH@*

Recaída: si no alteración previa, panel completo. Si alteración previa sin *TP53*; hacer *TP53*.

Existen otros test que no son importantes para el diagnóstico pero si para el pronóstico o estadiaje:

- **β -2 microglobulina:** refleja el tamaño tumoral y es necesario para el índice pronóstico ISS.
- **LDH:** se ha demostrado que se trata de un factor pronóstico independiente en varios estudios.
- **PCR:** actualmente no se considera útil para el pronóstico pero si es útil si en sospecha de infección.
- **VSG:** no aporta nada.

Estudios de imagen en el mieloma múltiple:

- **Serie ósea:**

Es el test básico de screening pues es accesible, barato, incluye grandes áreas y detecta lesiones de huesos largos con riesgo de fractura. Debe incluir las siguientes proyecciones: tórax (PA y Lat.), columna cervical, torácica y lumbar (PA y Lat.), húmeros y fémures, cráneo (PA y Lat) y pelvis.

- **RMN:**

Es un técnica no invasiva que

- Da idea de la infiltración médula ósea: patrón focal, difuso, heterogéneo... (interés pronóstico).
- Permite el estudio de lesiones óseas y de tejidos blandos desde las lesiones óseas.
- Permite detectar lesiones asintomáticas no sospechadas.

Es obligado realizar una RMN de columna y pelvis en los plasmocitomas.

Esta bastante indicada en MM no secretores para la valoración inicial y de respuesta al tratamiento.

Se debe considerar en algunos MM sintomáticos pues:

- Permite detectar lesiones focales no sospechadas y plasmocitomas en columna y pelvis.
- El patrón de infiltración difuso o la presencia de múltiples afectaciones focales tienen significado pronóstico adverso.
- Mejor estudio de áreas dolorosas del esqueleto.
- Permite el estudio de masas de tejidos blandos desde lesiones óseas.
- En sospechas de compresión medular: para valorar el nivel y extensión de la compresión del cordón o raíz nerviosa, tamaño de la masa tumoral y el grado de afectación del espacio epidural.
- Permite definir la etiología de nuevos colapsos vertebrales dolorosos. En ciertas poblaciones como mujeres blancas de edad avanzada las fracturas vertebrales como resultado de la osteoporosis son comunes y estas no se deben utilizar como criterio de MM sintomático. La RMN nos ayuda a definir la etiología de los colapsos vertebrales, aunque en ocasiones es necesaria una biopsia vertebral con control de imagen para el diagnóstico.

- **PET:**

Su papel aún no está definido en el MM. Aunque si esta demostrado que es:

- Útil en detectar masas de tejido blando extraóseo.
- Útil en lesiones óseas en costillas y apendiculares.

Se debe valorar su realización en pacientes con LDH elevada, sospecha de enfermedad rápidamente recurrente y sospecha de plasmocitoma extramedular.

A diferencia de la RMN si es normal obvia la necesidad de realizar serie ósea pues evalúa todo el esqueleto.

Otros estudios recomendables:

- Si el paciente presenta una **anemia** desproporcionada: determinar fólculo, vitamina B12 o ferritina e índice de saturación.
- **Si hipercalcemia** sin claras lesiones óseas: determinar la PTH.
- **Si lesiones óseas pero con pico M mínimo y células plasmáticas en mo <10%** puede tratarse de una GMSI con un carcinoma metastático acompañante y se debe realizar biopsia de la lesión ósea.
- En caso de proteinuria no selectiva, pérdida de peso inexplicada, bajos voltajes en ECG, hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma, ICC, hepatomegalia no explicada, aumento de GGT o FA, neuropatía periférica o autonómica o síndrome del túnel carpiano se debe **descartar amiloidosis primaria** sistémica mediante tinción de rojo congo de grasa abdominal, aspirado de médula ósea o biopsia de órganos sospechosos.
- En pacientes con MM asociada a diabetes o HTA y proteinuria no selectiva y con daño renal leve a moderado estable: se puede **considerar realizar una biopsia renal** para descartar lesiones renales características de las discrasias de células plasmáticas. Muchos pacientes con mieloma tienen una edad avanzada u otros factores predisponentes para presentar insuficiencia renal.
- En pacientes con MM y poca o ninguna proteinuria de Bence Jones, se debe realizar una biopsia renal antes de considerar la insuficiencia renal como producida por el mieloma (y criterio de mieloma sintomático y por tanto de tratamiento).
- Una proteinuria no selectiva en un paciente con discrasia de células plasmáticas sin amiloidosis puede ser debida a una “**Enfermedad de cadenas ligeras**”. Para el diagnóstico se debe realizar biopsia renal con estudios adecuados.
- No se recomienda determinación de **hiperviscosidad** pues no se correlaciona con la clínica y no se debe realizar plasmaféresis solo por el valor numérico del test de hiperviscosidad. Es más importante el examen de fondo de ojo para definir hiperviscosidad clínica.

IMPORTANTE RECORDAR:

- Se debe evaluar la proteína monoclonal tanto en la orina como en el suero.
- Se debe evaluar la proteína con EF, IF y cuantificación nefelométrica.
- El análisis de cadenas ligeras libres está recomendada en todos los pacientes.
- Es necesario realizar biopsia ósea y/o aspirado y demostrar la clonalidad de las células plasmáticas.
- Es necesario determinar la β -2 microglobulina así como la LDH con fines pronósticos.
- Se recomienda realización de FISH para 17p, t(4;14) y t(14;16), sobre todo en pacientes jóvenes.
- La serie ósea es el método estándar en el estudio óseo pero la RMN proporciona una información muy útil en diagnóstico y pronóstico.

ESTUDIOS A REALIZAR DURANTE EL SEGUIMIENTO O EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Para evaluar la respuesta al tratamiento

- Se debe realizar el estudio de la proteína monoclonal mediante proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas. Si ha desaparecido el componente M en el proteinograma realizar inmunofijación y determinación de cadenas ligeras libres para valorar el grado de remisión completa.
- En la mayoría de los pacientes no es necesario realizar médula ósea para valorar la respuesta pues el componente M se puede medir de otro modo y no cambiará la actitud terapéutica. Sólo es necesario realizar estudio de médula ósea para asegurar la remisión completa (RC) que tiene implicación pronóstica. Se puede determinar la EMR mediante citometría de flujo para ver el grado de profundidad de la respuesta. Se puede determinar la EMR mediante citometría de flujo para ver el grado de profundidad de la respuesta en todos los pacientes al finalizar el tratamiento que se tenía planeado para poder identificar aquellos en los que no ha sido eficaz y, adicionalmente, en todos los puntos donde se pueda plantear cambiar de línea de tratamiento.

Durante el seguimiento del componente monoclonal.

Se debe usar siempre el mismo método.

- En general se prefiere el **proteinograma**.
- En pacientes con IgA o IgD es preferible el seguimiento con cuantificación de inmunoglobulinas.
- En Mieloma de cadenas ligeras: orina de 24 horas con cuantificación de proteínas y EF para seguimiento de la proteína de Bence Jones.
- En mielomas oligosecretorios: se puede realizar el seguimiento con las cadenas ligeras libres.

No es necesario repetir la serie ósea en un paciente que responde al tratamiento a no ser que desarrolle nuevos síntomas óseos.

No se deben repetir citometría de flujo, cariotipo o FISH como métodos rutinarios de seguimiento.

ESTUDIOS A REALIZAR EN LA RECAÍDA:

Algunos factores pronósticos al diagnóstico también son en la recaída.

- El valor pronóstico de la β_2 microglobulina o ISS en la recaída no está claro.
- La LDH sí predice valor pronóstico en la recaída.
- Sólo es necesario realizar estudio de médula ósea en sospecha de recaída en Mieloma no secretor o hiposecretor o sospecha de mielodisplasia por citopenias.
- Si al diagnóstico la citogenética es normal o no se había realizado se debe realizar en recaída. Si ya tenía una alteración citogenética de mal pronóstico al diagnóstico no es necesario buscarla en la recaída.
- Es conveniente realizar una nueva serie ósea en el momento de la recaída para detectar lesiones óseas con riesgo de fractura.
- Según la sospecha o las circunstancias clínicas se puede realizar RMN o PET o TAC para descartar masas de tejidos blandos desde lesiones óseas o enfermedad extramedular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4701-5.
2. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.
3. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73.
4. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. of Haemat* 2003;121:749-757.
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412-20.
6. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation *Blood* 2008;112:4017-4023.
7. Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB; Comparison of Immunofixation, Serum Free Light Chain, and Immunophenotyping for Response Evaluation and Prognostication in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1627-33.
8. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, et al; PetHEMA/GEM (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías malignas/Grupo Español de Mieloma) Cooperative Study Groups. 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):687-91.
9. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M et al. on behalf of the European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008 Mar; 93(3):431- 438.

Capítulo 2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN MIELOMA MULTIPLE

- **Estudios para la estratificación al diagnóstico**

Capítulo 2

ESTRATIFICACION DEL RIESGO EN MIELOMA MÚLTIPLE

La estratificación se aplica sobre todo a los pacientes de nuevo diagnóstico, sin embargo, algunas anomalías genéticas de mal pronóstico también lo son en la recaída por lo que en pacientes con riesgo favorable al diagnóstico se deben evaluar en la recaída.

ESTUDIOS PARA LA ESTRATIFICACIÓN AL DIAGNOSTICO:

- **Albumina y β -2 microglobulina para determinar el Estadío ISS.**

La clasificación de Durie y Salmon de 1975 fue muy empleada, se basaba en masa tumoral, pero actualmente ha perdido su valor frente al ISS. No obstante se puede recoger pues puede ayudarnos a definir mejor el pronóstico individual de cada paciente.

Actualmente se recomienda determinar el ISS (Greipp, 2005). El ISS se ha validado tanto con tratamiento convencional como con altas dosis de quimioterapia (aunque aun debe validarse con los nuevos tratamientos).

Es conveniente suplementarlo (no sustituirlo) con otras características pronósticas como citogenética/FISH para hacerlo más robusto.

El ISS no es factor pronóstico en recaída.

- **Estudio Citogenético:**

- La FISH se debe realizar de forma específica en las células plasmáticas clonales identificadas a través marcadores de superficie o de expresión de cadenas ligeras.
- La positividad para cada sonda FISH, la determina el laboratorio en función de su cut-off. Un porcentaje mayor no supone un mayor riesgo.

La identificación mediante FISH de t(4;14), t(14;16) y del (17p) comporta un pronóstico adverso. del (13q) detectada por FISH sin otras alteraciones, no implica un pronóstico de alto riesgo (de ahí la importancia de hacer el cariotipo). Tampoco la t(11;14) implica una mejor evolución, ya que no cambia el pronóstico.

De forma reciente se ha descrito que 1q+ o del(1p) tienen peor pronóstico. Su mejor identificación por citogenética convencional y la ausencia de consenso en este punto, hace que no se apliquen de forma rutinaria sondas FISH para su estudio

Los pacientes que en la recaída o la progresión adquieren una anomalía citogenética de alto riesgo se deben reestratificar como alto riesgo. El cariotipo convencional y FISH dirigido, pueden ser útiles en recaída para detectar anomalías citogenéticas adicionales. Estos estudios, pueden ser especialmente útiles, en la asignación al grupo de alto riesgo, de pacientes de bajo riesgo en recaída. En la recaída o progresión de un paciente sin anomalías citogenéticas al diagnóstico se debe repetir el estudio completo como al diagnóstico. Si un paciente tiene una anomalía citogenética considerada de alto riesgo al diagnóstico, no es necesario repetir la FISH con la misma sonda en la recaída. Sin embargo, se deben estudiar aquellas otras anomalías de mal pronóstico que no tenía al diagnóstico.

- **LDH elevada.** No se incluyó en el análisis de ISS pues faltaba en muchos pacientes, pero en los pacientes en los que estaba disponible si se asociaba a mayor riesgo. Conlleva peor pronóstico tanto al diagnóstico como en recaída.

- **Otros:** Mieloma IgA, enfermedad extramedular, enfermedad renal, cadenas ligeras libres elevadas en suero, ratio FCL en suero alterado, morfología plasmablástica y leucemia de células plasmáticas.
- Además se debe tener en cuenta los **tratamientos usados previamente y el tipo y duración de la respuesta** previa. Son datos de mal pronóstico la progresión durante el tratamiento o la corta duración de la respuesta. La velocidad en la respuesta parece que no es importante con los nuevos agentes.

Ninguno de estos factores pronósticos indican el inicio ni tipo de tratamiento, aunque tal vez algunas alteraciones citogenéticas pueden apoyar una opción terapéutica más intensiva.

Existe consenso de que si un paciente adquiere un factor pronóstico de alto riesgo en la recaída o en progresión, este paciente debe ser reclasificado como de alto riesgo.

Además cuando las anomalías detectadas al diagnóstico se asocian a un mal pronóstico, cuando se detectan en la recaída, siguen teniendo el mismo mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy J, Palumbo A, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Blood. 2011 May 5;117(18):4696-700.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé Internacional staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3412-20.

Capítulo 3. CRITERIOS DE RESPUESTA y TRATAMIENTO

- **Criterios de respuesta**
- **Criterios adicionales de respuesta (ensayos clínicos)**
- **Eventos definatorios de mieloma: criterios de tratamiento**
- **Criterios de retratamiento**

Capítulo 3: CRITERIOS DE RESPUESTA (DESARROLLADOS POR BMT/IBMTR/ABMTR) A PARTIR DE LOS CRITERIOS BLADE DE 1998 Y EBMT)

- Incluyen las **cadena ligeras libres** (FCL) como criterio de respuesta y/o progresión en pacientes sin enfermedad medible.
- **Criterio de enfermedad progresiva desde la remisión completa:** no se considera progresión únicamente por la aparición de IF positiva y se requiere progresión hasta el nivel de VGPR o RP en un paciente que estaba en RC previamente..
- Adición de **VGPR y RC estricta** como dos nuevas categorías de respuesta.
- La necesidad de **efectuar médula ósea en pacientes en RC** pues 14% de pacientes con RC IF negativa tienen más de 5% CP en médula ósea, por lo que es necesario la confirmación de RC mediante estudio de médula ósea (por tanto no se debe modificar el criterio de RC en este sentido).

Remisión completa (RC)

- Inmunofijación en suero y orina negativas.
- Desaparición de cualquier plasmocitoma.
- Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea

RC en pacientes con enfermedad medible solo con cadenas ligeras: además requiere Ratio FLC normal (0,26-1,65) en dos determinaciones sucesivas.

Remisión completa estricta (sRC):

- RC asociado a
 - Ratio FLC normal y
 - Ausencia de células plasmáticas clonales por CF (2 o 4 colores) o inmunohistoquímica.

Muy buena respuesta parcial (MBRP o VGPR):

- Componente monoclonal en suero y orina detectable por IF pero no por electroforesis.
- Reducción $\geq 90\%$ del componente monoclonal en suero y componente M en orina <100 mg/24 horas.

VGPR en pacientes con enfermedad medible sólo por cadenas ligeras: disminución superior al 90% en la diferencia entre cadena ligera involucrada y no involucrada

Respuesta parcial (RP):

- Reducción $\geq 50\%$ en el componente monoclonal sérico o $\geq 90\%$ en la proteína en orina de 24 horas o <200 mg/24 horas.
- En pacientes con plasmocitomas previos: se requiere reducción en el tamaño de los mismos $\geq 50\%$.

RP si proteína M en suero y orina no medible: se requiere una disminución $\geq 50\%$ en la diferencia entre la cadena ligera afectada y no afectada.

Si tampoco es medible por cadenas ligeras libres se requiere $\geq 50\%$ de reducción de CP en médula ósea (si las células plasmáticas iniciales $\geq 30\%$).

Enfermedad estable (EE o SD):

- En pacientes que no cumplen criterios de RC, VGPR, RP o PD.

Progresión de la enfermedad (PD):

- Incremento superior a 25% sobre el valor más bajo de respuesta en alguno de los siguientes:
 - Componente monoclonal sérico (el valor absoluto debe aumentar más de $\geq 0,5\text{gr/dl}$ y/o
 - Componente monoclonal urinario (el valor absoluto debe aumentar $\geq 200\text{mg/24 h}$ y/o
- Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas o aumento en las lesiones óseas o plasmocitomas previos.
- Desarrollo de hipercalcemia (calcio corregido sérico $>11,5\text{ mg/dl}$ que sólo se pueda atribuir a la discrasia de células plasmáticas).

PD en pacientes sin enfermedad medible a través de componente M: incremento superior al 50% en la diferencia entre cadena ligera afecta y no afecta (el incremento absoluto debe ser $>10\text{ mg/dl}$).

PD en pacientes sin enfermedad medible a través de componente M ni de cadenas ligeras: aumento del 25% en el porcentaje de células plasmáticas sobre el valor más bajo de respuesta (el % absoluto debe ser superior a 10%). Este criterio sólo aplica a pacientes sin enfermedad medible.

Todos los criterios previos necesitan de dos mediciones sucesivas antes de instituir un nuevo tratamiento.

RC, RCs, VGPR, RP y SD requieren además la “no aparición” de nuevas lesiones óseas o empeoramiento de las previas en estudios de radiografía.

VGPR y RC requieren para su confirmación estudios de la paraproteína en sangre y orina independientemente de si la enfermedad al diagnóstico estaba presente en sangre, orina, ninguno o ambos.

Si más de un pico M medible de enfermedad se deben seguir todos para la respuesta.

No se incluyen PET o RMN en los criterios de respuesta para valorar la profundidad de la misma. Son convenientes pero precisan de más estudios para recomendarlos.

CRITERIOS ADICIONALES DE RESPUESTA (ENSAYOS CLÍNICOS)

Respuesta mínima (MR) en pacientes con mieloma en recaída y/o refractario.

- $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ en la reducción en el componente M sérico con reducción de la proteína M en orina de 24 horas entre 50-89%.
- Además si presentaba plasmocitomas previamente se deben reducir entre 25-49% en tamaño.
- No aumento en número o tamaño de las lesiones líticas (el desarrollo de fracturas compresivas no excluye respuesta).

Remisión completa inmunofenotípica:

- RC estricta y
- Ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (clonales) en 1×10^6 células de médula ósea analizadas con citometría de flujo multiparamétrica: ≥ 4 colores.

Remisión completa molecular:

- RC con PCR negativa oligonucleótidos específicos de alelo /ASO-PCR (sensibilidad 10^{-5})

EVENTOS DEFINITORIOS DE MIELOMA: CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Daño renal:

Creatinina

Cifra de creatinina: el aumento superior a 173mmol/L se ha considerado de forma tradicional definitoria de daño renal pero se debe realizar aclaramiento de creatinina pues es más adecuado para reflejar la función renal sobre todo en pacientes de edad o bajo peso. El filtrado glomerular estimado (eGFR debe ser calculado según la fórmula de aclaramiento de creatinina MDRD).

Se considera daño renal en relación con el mieloma

- el descenso superior al 35% en el filtrado glomerular estimado en 1 año sin otra causa que lo justifique.
- Descenso del filtrado glomerular estimado menor de 50 ml/m sin otra causa que lo justifique.
- Evidencia de nefropatía de cadenas ligeras en la biopsia renal.

Biopsia renal:

Por último, se define el daño renal por mieloma como evidencia de nefropatía de cadenas ligeras en la biopsia renal. La presencia de enfermedad de depósito de cadenas ligeras o la amiloidosis AL no se deben considerar como eventos definitorios del mieloma, son distintas entidades al mieloma pues la biología del clon en estas entidades es más indolente que en el mieloma múltiple. Su diagnóstico y tratamiento de soporte es diferente, aunque en el tratamiento se deben usar las mismas drogas que en el mieloma múltiple pues estos clones de células plasmáticas han probado ser sensibles a los mismos agentes y regímenes.

Se debe establecer la relación entre el daño renal y la discrasia de células plasmáticas; por ejemplo, estar presente la proteinuria de Bence Jones y ser la proteína predominante en la orina. En su ausencia o si existen dudas de ambas relaciones se debe realizar una biopsia renal para confirmar. Se deben valorar otras causas antes de atribuir la insuficiencia renal al mieloma.

Si el paciente diagnosticado de mieloma tiene una biopsia renal que refleja daño en relación con el mieloma como nefropatía con depósitos de cadenas ligeras o amiloidosis AL se debe considerar que tiene un mieloma sintomático independientemente del aclaramiento de creatinina y debe ser tratado, en caso de AL con tratamiento específico para esta entidad.

En pacientes con $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea, proteinuria y biopsia de amiloidosis AL: el diagnóstico es de Amiloidosis AL con mieloma como enfermedad asociada.

En pacientes con $\geq 10\%$ CP en mo con biopsia renal con enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, se pueden diagnosticar como enfermedad por depósito de inmunoglobulinas con mieloma como enfermedad asociada.

Anemia:

Definida como el descenso en la cifra de hemoglobina 2 gr/dl debajo del nivel basal del paciente o < 10 gr/dl si se considera que está en relación con el MM.

Si sospechan de otras causas de anemia se deben descartar.

Lesiones óseas:

La serie ósea es la prueba de imagen de primera elección para el estudio del mieloma múltiple.

Definición de lesión ósea en relación con el mieloma:

Serie ósea

Presencia de lesiones líticas. Si es única, es conveniente confirmarla con biopsia si la localización es accesible.

Presencia de osteopenia severa con fractura compresiva, se requieren de otras pruebas diagnósticas para confirmar o descartar.

RMN

En caso de serie ósea negativa pero RMN con 3 o más lesiones hiperdensas o una larga macrofocal: enfermedad ósea.

PET/TAC:

Una lesión única en TAC >1 cm. o 3 mas pequeñas con o sin PET positividad.

Los marcadores óseos de turnover no son suficientes para definir enfermedad ósea pero si se debe estar alerta en caso de aumento.

Las lesiones vistas en PET/TAC/RMN no son necesariamente diagnósticos de MM y si se sospecha otra enfermedad maligna deben descartarse. Si esta indicado por dudas diagnósticas se debe intentar realizar biopsia de la lesión.

Hipercalcemia:

Se define como aumento del calcio en relación con la discrasia de células plasmáticas >0,25 mmol/l por encima del límite normal o >2,75 mmol/l (11 mg/dl) ajustar si es posible según albúmina y pH.

Hiperviscosidad sintomática:

Hiperviscosidad sintomática en relación con la proteína monoclonal y que requiere intervención terapéutica.

CRITERIOS DE RETRATAMIENTO:

Recaída clínica (criterios IMWG)

Uno o más de los siguientes indicadores directos de que la enfermedad aumenta o marcadores de disfunción de órganos que se considere en relación con la enfermedad de células plasmáticas:

1. Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejidos blandos o lesiones óseas en rayos, RMN u otras pruebas de imagen.
2. Aumento de los plasmocitomas o lesiones óseas existentes. El aumento debe ser superior a 50% (y al menos 1 cm) de la suma de los productos de los diámetros cruzados de la lesión medible.
3. Hipercalcemia: se define como aumento del calcio en relación con la discrasia de células plasmáticas >0,25 mmol/l por encima del límite normal o >2,75 mmol/l (11 mg/dl) ajustar si es posible según albúmina y pH.
4. Descenso superior al 35% en el filtrado glomerular estimado en 1 año sin otra causa que lo justifique o descenso del filtrado glomerular estimado menor de 50 ml/m sin otra causa que lo justifique.
5. Hiperviscosidad.

En algunos pacientes el dolor óseo puede ser el primer síntoma de recaída pero sin pruebas de imagen no es adecuado para introducirlo como criterio en ensayos clínicos.

Recaída significativa de la paraproteína

En pacientes sin recaída clínica, se define como recaída de la paraproteína significativa si en dos determinaciones sucesivas en dos o menos meses se detecta:

- el doblado del componente M en dos determinaciones sucesivas (con un mínimo de referencia de 0,5 g/dl).
- o un aumento absoluto en M sérica ≥ 1 gr/dl o
- o aumento de proteína M en orina ≥ 500 mg/24 horas o
- o aumento de FCL de la cadena ligera involucrada mayor de 20 mg/dl con ratio anormal o un incremento superior al 20%.

En caso de recaída es criterio para iniciar tratamiento incluso cuando los síntomas o signos de daño orgánico están todavía ausentes.

BIBLIOGRAFIA

10. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R,; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011 May 5;117(18):4691-5.
11. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006 Sep;20(9):1467-73.
12. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br. J. of Haemat 2003;121:749-757.

Capítulo 4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CANDIDATOS AL TRASPLANTE

- **Tratamiento de inducción**
- **Velcade Talidomida dexametasona (VTD)**
- **Movilización**
- **Acondicionamiento**
- **Tratamiento de mantenimiento**

Capítulo 4: TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA EN PACIENTES CANDIDATOS AL TRASPLANTE

Sólo se inicia el tratamiento en los **mielomas sintomáticos** (anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas), mientras que los pacientes con GMSI o SMM no necesitan tratamiento aunque tengan factores de riesgo asociados (por ejemplo: SMM con del 17p- no requiere tratamiento).

En los pacientes menores de 65 años o de 70 años sin comorbilidades se realiza **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras un tratamiento de inducción**. En dos estudios randomizados se demuestra una mejoría en la SG (Attal 1996; Child 2003), aunque posteriormente en un metaanálisis sólo se demostró ventaja en el número y grado de respuestas y en la SLP. Tal vez no se demuestran ventajas en la SG debido a que muchos pacientes que no se trasplantan al diagnóstico se trasplantan posteriormente en la recaída (Koreth J, 2007).

El tratamiento está indicado **incluso en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento de inducción** pues incluso en este subgrupo mejora las respuesta y la SLP (Kumar 2004).

Con los nuevos agentes (Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida) se ha conseguido una mejoría en la respuesta tras el tratamiento de inducción y se plantea la duda de si el trasplante se debe realizar en primera línea o esperar a la recaída; de momento sólo hay resultados de un estudio fase III en que se compara el tratamiento con nuevos agentes (MPR: Melfalán Prednisona Lenalidomida) con tratamiento intensificación con MEL 200, el trasplante autólogo presenta una mayor SLP y se sigue recomendando **en pacientes de menor edad en primera línea** (Boccardo 2011). Además en todos los estudios realizados se demuestra un efecto aditivo en el número de respuestas que se consiguen tras la inducción, con un incremento de respuestas tras la intensificación.

Además en los diferentes estudios aunque la SG es semejante cuando se hace el trasplante en la recaída, la SLE es mas larga con el trasplante precoz. **Se aconseja hacerlo de forma precoz para que los pacientes permanezcan más tiempo sin síntomas** (Fernand 1998 y Barlogie 2006)

Por tanto, en pacientes menores de 65 años o de 70 sin comorbilidades diagnosticados de mieloma sintomático recomendamos realizar un TAPH en primera línea. Se realiza un tratamiento de inducción seguido de la intensificación con MEL 200.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

El objetivo del tratamiento de inducción es:

- Maximizar el **grado y duración** de las respuestas.
- Disminuir **rápidamente las complicaciones**: hipercalcemia, enfermedad renal, anemia.
- Mejorar los **síntomas** de los pacientes.
- Pero debe permitir la **movilización** y realizar posteriormente un TAPH.

Actualmente los regímenes de inducción en la práctica habitual están basados en Bortezomib y la combinación de **Bortezomid (Velcade ®)/Dexametasona** se puede considerar el estándar de inducción y punto de partida de futuras combinaciones.

Se han ido ensayando combinaciones de los nuevos agentes (Bortezomib, Lenalidomida y Talidomida) con Dexametasona (dos drogas), con Ciclofosfamida o Adriamicina (tres drogas) o incluso combinaciones de 4 drogas.

Recomendaciones generales del tratamiento de inducción:

El “International Myeloma Working Group” “IMWG” (Cavo, Blood 2012) recomienda usar uno de los regímenes con fármacos que incluyan Bortezomib en la inducción previa al trasplante como son **Velcade Talidomida Dexametasona (VTD)**, **Velcade Dexametasona (VD)** y **Velcade Adriamicina Dexametasona (PAD)**, pues además pueden mejorar el mal pronóstico de algunas alteraciones citogenéticas como la t(4;14). En el caso de la del(17p) se necesitan más datos aunque los resultados parecen menos favorables.

En pacientes con insuficiencia renal se puede usar de forma segura el Velcade y la Talidomida, mientras que en caso de usar lenalidomida se debe descender la dosis de forma adecuada y monitorizar de forma frecuente el recuento sanguíneo.

También es recomendable un régimen basado en Bortezomib en pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

Por otra parte, en pacientes con neuropatía en el momento del diagnóstico se debe evitar el Bortezomib o la Talidomida y utilizar regímenes con Lenalidomida como Rd (Lenalidomida con bajas dosis de dexametasona). En caso de utilizar Lenalidomida en la inducción se debe realizar la movilización de progenitores de forma precoz tras 4 o 6 ciclos de inducción.

En la siguiente tabla se muestran las **diferentes combinaciones** que se utilizadas en inducción:

	Talidomida	Lenalidomida	Bortezomib	Bortezomib-IMiD
Dos drogas	TD	RD Rd	VD	
Tres drogas	TAD CTD	RAD RCD BiRD	PAD VCD	VTD RVD
Cuatro drogas				VTCD RVCD

T: Talidomida; D: dexametasona; V: Bortezomib, d: dexametasona baja dosis; A: Adriamicina; C: Ciclofosfamida; R: Lenalidomida

Actualmente se ha demostrado superioridad de la combinación VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) a VD y a TD en tres estudios fase III con mejoría en el número de respuestas y en la SLP, incluso en presencia de citogenética de alto riesgo (Cavo, Lancet 2010) (Rosñol, Blood 2010) (Harouseau, Blood 2009)

También parecen muy prometedoras las combinaciones de Bortezomib y Dexametasona con Ciclofosfamida, o con Doxorubicina o con Lenalidomida, pero estamos pendientes del resultado de estudios fase III.

Los tratamientos de inducción recomendados en la guía NCCN 1.2012 son los siguientes:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

- **Bortezomib/dexamethasone (category 1)**
- **Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone**
- **Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)**
- **Bortezomib/lenalidomide /dexamethasone**
- **Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)**
- **Lenalidomide/dexamethasone (category 1)**

VELCADE TALIDOMIDA DEXAMETASONA (VTD)

En el estudio de PETHEMA GEM05 se comparan tres brazos de inducción: uno 6 ciclos de VTD, otro con 6 ciclos de TD y el tercero 4 ciclos de VBCMP/VBAD seguido de dos ciclos con Bortezomib (Rosiñol, Blood 2012).

El grupo de VTD en inducción es el que mayor tasa de respuestas (RC tras inducción 35%), incluso en pacientes con citogenética adversa.

	VTD	TD	VBCMP-VBAD/B	p
RC IF- tras inducción	35%	14%	21%	<0,05
RC tras inducción citogenética adversa	35%	0%	22%	<0,05
RC IF- tras TASPE	46%	24%	38%	1-3 NS
Neuropatía periférica \geq 3	14%*	5%**	9%	*vs** S
Eventos trombóticos	12%	5%	4%	NS
SLP (seguimiento 27 meses)	56,2 m	35,3 m	28,2 m	<0,05
Muertes durante inducción	2%	2%	3%	NS

No existen diferencias entre los tres brazos en el porcentaje de efectos adversos grados 3-4 ni en las discontinuaciones por toxicidad, aunque la incidencia de la polineuropatía y neutropenia grado 3-4 fueron superiores con VTD.

Con una mediana de seguimiento de 35,2 meses, se observan diferencias significativas en SLP a favor del VTD aunque no se observan diferencias en la SG.

Para disminuir la incidencia de neuropatía, además de una detección temprana con ajuste de dosis el Bortezomib puede aplicarse por vía subcutánea (Moreau, Lancet Oncol 2010). En un estudio reciente fase III de “no inferioridad” en 222 pacientes con mieloma múltiple se demuestra que los niveles plasmáticos y la eficacia son semejantes y sin embargo con la vía subcutánea disminuye de forma muy significativa la incidencia de neuropatía. Esta vía de utilización del Bortezomib ha sido aprobada por la FDA.

La dosis a utilizar por vía subcutánea es la misma, solo se modifica la dilución. El Bortezomib subcutáneo se administra a concentración de 2,5 mg/mL (3,5 mg de Bortezomib se reconstituyen con 1,4 mL de salino al 0,9%) para limitar el volumen inyectado. En cada ciclo se van rotando las inyecciones entre muslos y abdomen.

	Bortezomib subcutáneo	Bortezomib endovenoso	p
EA \geq grado 3	57%	70%	
Polineuropatía	38%	53%	0,044
PN \geq grado 2	24%	41%	0,012
PN \geq grado 3	6%	16%	0,026

Tratamiento de inducción : 6 ciclos de VTD:

Velcade, Talidomida, Dexametasona de 4 semanas de duración cada uno.

Talidomida se iniciará en el día 1 del ciclo 1 a una dosis diaria de 1 cápsula vía oral (50 mg de Talidomida) a la hora de acostarse. Si esta dosis se tolera con una toxicidad \leq grado 2, la Talidomida oral se aumentará a 2 cápsulas (100 mg de Talidomida) diarias a la hora de acostarse en el día 15 del ciclo 1 (se debe evaluar el día 15 el paciente) y a 4 cápsulas (200 mg de Talidomida) a la hora de acostarse en el día 1 del ciclo 2.

Dexametasona se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg diarios vía oral en los días 1 a 4 y 8 a 11, con un periodo de descanso de 17 días (días 12 a 28).

Velcade® se administrará a una dosis de 1,3 mg/m² vía subcutánea dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) con un periodo de descanso de 17 días (días 12 a 28). Entre dos dosis de Velcade deberán transcurrir, como mínimo, 72 horas.

Si un paciente no responde adecuadamente durante el tratamiento de inducción o progresa, se puede modificar la pauta de forma precoz a Lenalidomida con Dexametasona.

Efectos adversos, precauciones y ajustes de dosis:

En el día 1 de cada nuevo ciclo de Talidomida/Dexametasona/Velcade® (no aplicable al primer ciclo si se considerara en relación con infiltración por el mieloma) , los **valores hematológicos mínimos** requeridos para su administración son: hemoglobina \geq 8 g/dl, granulocitos \geq 1000/mm³ y plaquetas \geq 75000/mm³. Si el paciente no presentara estos valores, el ciclo será retrasado 3 semanas como máximo para que la toxicidad revierta.

En cualquiera de los días de administración de Velcade®, **distinto del día 1 de cada ciclo**, los valores hematológicos mínimos requeridos para su administración son:

hemoglobina \geq 8 g/dl, granulocitos \geq 750/mm³ y plaquetas \geq 30000/mm³. Cuando una dosis de Velcade® no se administra por toxicidad hematológica, esa dosis se pierde y no es recuperada.

Talidomida

Se debe realizar antes del inicio de tratamiento **un test de embarazo** en mujeres potencialmente fértiles y emplear métodos seguros en prevención de embarazos, especialmente en aquellos enfermos que reciban Talidomida.

El acontecimiento adverso más habitual asociado con la terapia con Talidomida es la **somnolencia**. Se recomienda la administración nocturna y de la escalada gradual de la dosis a la dosis diaria óptima. Otros efectos secundarios comunes incluyen estreñimiento, neuropatía periférica leve, hipotensión ortostática, bradicardia asintomática y erupción cutánea.

Si el paciente desarrolla **neutropenia y/o trombopenia grado 4** el día 1 de un nuevo ciclo (< 500 granulocitos/mm³ y/o < 25000 plaquetas/mm³), la talidomida deberá ser suspendida temporalmente. Se realizarán controles semanales y se podrá reanudar la talidomida, a la mitad de la dosis, cuando la toxicidad hematológica regrese a un grado 3 o inferior (por tanto, la talidomida se puede iniciar cada ciclo con 500 granulocitos/mm³ y 25000 plaquetas/mm³, como mínimo).

Si el paciente desarrolla **erupción cutánea grado 3, estreñimiento grado 3 que no alivia con laxantes, reacciones alérgicas grado 3 o cualquier reacción grado 3 no hematológica** la talidomida deberá ser suspendida y sólo se reiniciará tras una exhaustiva valoración clínica del paciente. Se puede reanudar la talidomida cuando la reacción es grado 2 o inferior a mitad de dosis. Si una vez reanudado el tratamiento, la reacción alérgica reaparece, la talidomida deberá ser suspendida permanentemente.

Se suspende permanentemente si se desarrollara un **síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, erupción cutánea grado 4 (anafilaxia)**.

En cuanto al manejo de la **toxicidad neurológica**, será manejada como se refleja a continuación en el apartado de modificación de dosis por Velcade®, ya que se tratan de dos drogas neurotóxicas y la toxicidad será manejada en conjunto.

Dexametasona

Si el paciente desarrolla **dispepsia o alteraciones gástricas grado 1 o 2**, se iniciará tratamiento con bloqueantes de H₂, sucralfato u omeprazol. Si los síntomas persisten, se podrá reducir un nivel de dosis. Si el paciente desarrolla **dispepsia o alteraciones gástricas grado ≥ 3** , interrumpir la dexametasona hasta que la toxicidad vuelva a grado 2 o menos; en este momento, reanudar el tratamiento disminuyendo un nivel de dosis.

Si el paciente desarrolla **edemas grado ≥ 3** , disminuir un nivel de dosis y utilizar diuréticos cuando sea necesario.

Si el paciente desarrolla **confusión o alteraciones del estado de ánimo grado ≥ 2** , la dexametasona deberá ser suspendida hasta que se resuelvan los síntomas y reanudar disminuyendo un nivel de dosis.

Si el paciente desarrolla **debilidad muscular grado ≥ 2** , disminuir un nivel de dosis.

Si el paciente desarrolla **hiperglucemia grado ≥ 3** , tratar con insulina o con antidiabéticos orales, cuando sea necesario. Si no se puede controlar la hiperglucemia, disminuir un nivel de dosis.

Si recibía la dosis estándar de 40 mg de dexametasona días 1-4 y 9-12, pasará a recibir 20 mg de dexametasona los mismos días.

Si ya estuviese en este nivel de dosis, se reduciría a 20 mg los días 1-4 de cada ciclo de 28 días.

Si el sujeto no tolerase la dexametasona tras la última modificación, entonces se suspenderá la dexametasona.

Velcade

Durante la administración de Velcade se realizará **profilaxis de la reactivación del herpes zoster** con aciclovir.

Si se observa **toxicidad hematológica grado 4** en el día 1 de los ciclos, el nuevo ciclo será retrasado hasta que se observe una recuperación de las cifras hasta los niveles mínimos requeridos para la administración de Velcade®. Si durante un ciclo de tratamiento, dos o más dosis de Velcade® de las cuatro programadas debieran ser suspendidas por toxicidad hematológica, la dosis de Velcade será reducida de 1.3 mg/m² a 1.0 mg/m² o de 1.0 mg/m² a 0.7 mg/m². No pudiendo volver a incrementarse posteriormente.

Si el paciente experimenta cualquier **toxicidad no hematológica grado ≥3** consideradas en relación con Velcade®, entonces debe ser suspendido hasta que la toxicidad vuelva a ser grado 1 o niveles basales. Posteriormente la dosis de Velcade deberá ser reducida un nivel.

En cuanto a la **toxicidad neurológica**, dada la administración conjunta de Velcade® y Talidomida, drogas neurotóxicas, esta será manejada conjuntamente. Durante la administración de los ciclos de VTD, los pacientes serán evaluados acerca de la **toxicidad neurológica** en el día 1 de cada nuevo ciclo y cada día de la administración de Velcade®.

Dado que la toxicidad neurológica relacionada con Velcade® se caracteriza por ser una neuropatía sensitiva acompañada de dolor neuropático y la toxicidad neurológica relacionada con Talidomida se caracteriza por ser principalmente neuropatía sensitiva sin dolor, las modificaciones de dosis se harán de la siguiente manera:

- Si el paciente presentase **únicamente dolor neuropático**, sería relacionado con la administración de Velcade®, y las modificaciones de la dosis de Velcade® se realizarán de acuerdo a la tabla de manejo de la neuropatía sensitiva y dolor neuropático relacionados con Velcade®. La dosis de Talidomida no deberá ser modificada.
- Si el paciente presentara **dolor neuropático asociado a neuropatía sensitiva**, deberán ser modificadas tanto la dosis de Velcade® como la dosis de Talidomida de acuerdo a las tablas 1 y 2.

OTROS TRATAMIENTOS DE INDUCCIÓN QUE SE PODRÍAN UTILIZAR EN DETERMINADAS CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS

VD: Velcade dexametasona: 4-6 ciclos cada 3 semanas:

- **Dexametasona** se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg diarios vía oral en los días 1 a 4 y 8 a 11, con un periodo de descanso de 10 días (días 12 a 21)
- **Velcade®** se administrará a una dosis de 1,3 mg/m² dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) con un periodo de descanso de 10 días (días 12 a 21).
- Entre dos dosis de Velcade deberán transcurrir, como mínimo, 72 horas.

PAD: Velcade Adriamicina Dexametasona/cada 28 días (Sonneveld, Blood 2010)

- **Dexametasona** se administrará por la mañana a una dosis de 40 mg diarios vía oral en los días 1-4, 9-12 y 17-20.
- **Velcade®** se administrará a una dosis de 1,3 mg/m² dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11).
- **Adriamicina:** 9 mg/m² días 1-4 (iv)

Rd : Lenalidomida con bajas dosis de dexametasona; ciclos cada 28 días (Rajkumar, Blood 2007)

- **Lenalidomida:** 25 mg: vo días 1-21
- **Dexametasona** 40 mg vo por la mañana días 1,8, 14 y 22

Evaluación durante el tratamiento:

El día 1 de cada nuevo ciclo, se recogerán los siguientes datos:

- Exploración física completa.
- Estado general mediante el índice de ECOG.
- Extracción de muestras de sangre para análisis: hemograma y bioquímica con función renal y calcio, inmunoglobulinas, proteinograma (se añade inmunofijación, si en los controles previos, hubiese desaparecido el componente monoclonal).
- Orina de 24 horas para proteinuria, estudio de componente monoclonal (inmunofijación, si en los controles previos, hubiese desaparecido el componente monoclonal). No será necesario repetir este procedimiento durante el tratamiento si se confirma, al menos en dos ocasiones, la no excreción de cadenas ligeras en orina.
- Las mujeres en edad fértil deberán someterse a test de embarazo cada 4 semanas mientras reciban Talidomida en mujeres con ciclos regulares y cada 2 semanas en mujeres con ciclos irregulares y cuatro semanas después del uso de la talidomida.
- Además, se realizarán estudios de hormonas tiroideas cada 3 meses.

Las mujeres en edad fértil deberán acceder a practicar una abstinencia completa de relaciones sexuales heterosexuales o usar dos métodos anticonceptivos comenzando 4 semanas antes del inicio del estudio y seguir mientras estén en el estudio y durante, al menos, 4 semanas después de la última dosis. Los dos métodos anticonceptivos deberán incluir un método altamente efectivo (por ejemplo, un dispositivo intrauterino, hormonal, ligadura de trompas, vasectomía de la pareja) y un método adicional efectivo (de barrera) como puede ser el uso de preservativo de látex, diafragma o capuchón cervical.

Si un método hormonal o dispositivo intrauterino no fuera posible médicamente para el paciente, se aceptarán dos métodos anticonceptivos de barrera.

Las mujeres en edad fértil deberán tener un resultado negativo en el test de embarazo en suero u orina en las 24 horas previas al comienzo del tratamiento

Los hombres (incluidos aquellos sometidos a una vasectomía) deberán utilizar un método anticonceptivo de barrera (preservativo de látex) cuando tengan relaciones sexuales con mujeres fértiles mientras la estén recibiendo y durante, al menos, 4 semanas después de recibir la última dosis.

Los pacientes deben **recibir bisfosfonatos**, de acuerdo a la guía elaborada por el grupo, cada 3 o 4 semanas durante los dos primeros años de tratamiento.

Tabla 1. Manejo de la neuropatía en relación con el Bortezomib

		0	1	2	3	4
		Normal	Asintomática Pérdida de reflejos profundos o parestesias que no interfieren con la funcionalidad	Alteraciones sensitivas o parestesias que interfieren con la funcionalidad	Alteraciones sensitivas o parestesias que interfieren con actividades de la vida diaria	Discapacitado
0	Normal	√	√	Disminuir de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ²	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días).	Suspender
1	Dolor leve que interfiere con la funcionalidad	√	√	Disminuir de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ²	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días).	Suspender
2	Dolor moderado que precisa analgesia e interfiere con la funcionalidad pero no con las actividades de la vida diaria	Disminuir de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ²	Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² .	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ²	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días).	Suspender
3	Dolor severo que precisa analgesia e interfiere con las actividades de la vida diaria	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días)	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días.)	Suspender hasta grado 1 o menor. Disminuir de 1,3 mg/m ² a 0,7 mg/m ² . Administrar semanal (si ya lo recibía cada 15 días).	Suspender	Suspender
4	Discapacitado	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

Tabla 2. Manejo de la neuropatía en relación con la Talidomida

0	1	2	3	4
normal	Asintomático Perdida de reflejos profundos o parestesias que no interfieren con la funcionalidad	Alteraciones sensitivas o parestesias que interfieren con la funcionalidad pero no con las actividades de la vida diaria	Alteraciones sensitivas o parestesias que interfieren con actividades de la vida diaria	Discapacitado o
√	√	Disminuir dosis 50% (de 200 a 100 o de 100 a 50) Si se desarrolla nuevamente toxicidad neurológica, se va disminuyendo 25% progresivamente dejando dos semanas para ver la respuesta, hasta un mínimo de 50 mg diarios, si con esta dosis persiste suspender definitivamente	Suspender hasta grado 1 o inferior. Disminuir dosis 50% (200 a 100 o 100 a 50) Si se desarrolla nuevamente toxicidad neurológica, se va disminuyendo 25% progresivamente dejando dos semanas para ver la respuesta, hasta un mínimo de 50 mg diarios, si con esta dosis persiste suspender definitivamente	Suspender

Movilización

Se realiza tras 4-6 ciclos de tratamiento de inducción .

En ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, se realizará en todos los pacientes la movilización de células stem de sangre periférica con G-CSF y posterior recogida de las mismas para realizar el trasplante autólogo utilizando Melfalán como régimen de acondicionamiento.

Para el número de células CD34 diana, se tendrá en cuenta la posibilidad futura de realizar un trasplante alogénico de DNE en pacientes sin hermanos HLA compatible (se valorará también células para el back up o de un segundo trasplante, según la edad de los pacientes).

El número mínimo para realizar un único trasplante autólogo es 2×10^6 células CD34/Kg.

Recordar que la Lenalidomida afecta a la movilización y si se utiliza en inducción, se deben movilizar de forma precoz tras 4 o 6 ciclos.

Acondicionamiento

El estándar de acondicionamiento continua siendo el Melfalán a altas dosis MEL 200, la practica habitual es administrarlos en un día salvo en pacientes más edad en los que se administra en dos días.

En pacientes con insuficiencia renal se administra dosis reducidas (MEL 140).

Tratamiento de mantenimiento:

Hasta el momento actual no se ha publicado ningún estudio que evalúe la eficacia del mantenimiento frente a la consolidación en mieloma.

Se debe tener en cuenta que ninguna de las nuevas drogas utilizadas ha sido aprobada en nuestro país en mantenimiento y no están exentas de efectos secundarios. Actualmente no existe una recomendación estándar de mantenimiento y la decisión de realizar algún tipo de mantenimiento en pacientes concretos debe ser tomada tras evaluar riesgos y beneficios cuidadosamente (Ludwig, IMWG, Blood 2012)

Interferón o corticoides en mantenimiento:

En dos metaanálisis donde se analiza el interferón en mantenimiento se demuestra un beneficio mínimo en la duración de la remisión y supervivencia de unos 4-6 meses. Debido a los efectos adversos y toxicidad del interferón que afecta a la calidad de vida y la incapacidad de seleccionar a los pacientes que se beneficiarán, este tratamiento se ha abandonado en la mayoría de los sitios. (Myeloma Trialists' Collaborative Group, BJH 2001, Fritz, Ann Oncol 2000)

Tampoco existe evidencia científica para recomendar mantenimiento con glucocorticoides.

Talidomida en mantenimiento tras TASPE

Se ha evaluado el papel de la Talidomida en el mantenimiento por su disponibilidad oral y eficacia anti mieloma y se han publicado 6 estudios randomizados donde se evalúa la talidomida como mantenimiento en pacientes tras TASP (Attal, Blood 2006; Spencer A, J Clin Oncol 2009; Morgan, Blood 2011; Barlogie N Eng J 2006; Lokhorst; Haematologica 2008; Stewart, Blood 2010) en todos

ellos se demuestra una mejoría en la calidad de la respuesta y la SLP y en tres de los seis además se demuestra una mejoría de la SG.

Respecto a la SG los datos varían según los estudios, pues en algunos se observa una disminución de la supervivencia tras la recaída en el brazo de la talidomida.

Un metaanálisis reciente de 5 de los 6 estudios muestra mejoría en la SLE y SG con el mantenimiento con talidomida, aunque fue superior la incidencia de polineuropatía y las complicaciones tromboembólicas grado III-IV en el brazo de la talidomida (Hahn-Ast. Hematologica 2011).

El IMWG realizó otro metaanálisis de los datos publicados con el mantenimiento de Talidomida donde se observa una reducción del riesgo de progresión tanto si se usa Talidomida en la inducción como no. En referencia a la SG los resultados son variables e incluso los resultados positivos deben ser interpretados con precaución, sobre todo por la disponibilidad de nuevos agentes en la recaída. Por otra parte se ha observado que en los pacientes de alto riesgo citogenético definidos por FISH el mantenimiento con talidomida incluso puede ser deletéreo (se debe evitar en estos pacientes).

Si se utiliza en algún caso la talidomida en mantenimiento la dosis recomendada debe ser baja entre 50-100 mg. La mediana de duración del tratamiento oscila entre 7 y 20 meses según los estudios. En cuando la duración es difícil realizar recomendaciones pues en un análisis multivariante la duración no tiene efecto sobre los resultados, no obstante, la duración del mantenimiento viene marcada por su toxicidad fundamentalmente la neuropatía. La discontinuación del tratamiento a los 4 años es superior al 60% en el brazo de la talidomida por neurotoxicidad (Barlogie, NEJM 2006).

Por tanto la dosis más baja eficaz es de 50 mg diarios y la duración debe ser limitada a un año o menos para evitar la toxicidad y se debe evitar en pacientes de alto riesgo citogenético. En algunos estudios el mantenimiento con Talidomida se debe considerar preferentemente en pacientes que no se han expuesto a talidomida en la inducción, aunque esto no se ha confirmado en el ensayo MRC (Morgan, Blood 2011).

Lenalidomida en mantenimiento

Por su perfil de toxicidad y su mecanismo de acción favoreciendo el sistema inmune la lenalidomida es un agente atractivo para el mantenimiento.

En el caso de la Lenalidomida en mantenimiento se han realizado dos estudios randomizados tras trasplante (McCarthy, N Engl J 2012, Attal, N Engl J 2012) y otro en pacientes no candidatos al trasplante tras tratamiento de inducción con MPR (Palumbo, N Eng J 2012). En todos se muestra un descenso significativo de la SLP y en uno de los estudios tras trasplante se observa un aumento en la SG.

El mantenimiento con Lenalidomida fue bien tolerado con muy escasa toxicidad hematológica, sin neurotoxicidad y sin complicaciones tromboembólicas ni infecciones. No obstante se observó un leve pero significativo aumento de la incidencia de segundas neoplasias primarias (SPM), la incidencia fue superior en el ensayo del IFM donde una proporción de pacientes recibieron DCEP en inducción, que contiene drogas con potencial leucemogénico. Se precisan más estudios para conocer el riesgo verdadero de esta complicación y para identificar factores de riesgo o desarrollar estrategias de prevención. Por tanto si en algún caso se decide realizar tratamiento con Lenalidomida se debe evaluar el beneficio frente al riesgo de segundas neoplasias.

El metaanálisis realizado por IMWG que incluye 1380 pacientes muestra una disminución del 65% del riesgo de progresión en pacientes con mantenimiento de Lenalidomida. El aumento en la SLP es significativo y la reducción del riesgo de recidiva del 65% en el mieloma no tiene precedentes. Es eficaz tanto en pacientes tras trasplante como tras tratamiento convencional pero es incapaz de revertir el mal pronóstico de los grupos de alto riesgo citogenético.

La dosis de comienzo es de 10 mg diarios con modificaciones entre 5 y 15 mg. Parece que es eficaz tanto el tratamiento continuo como 3 semanas seguidas de una semana de descanso. En cuanto a la duración se mantiene hasta que el paciente presenta enfermedad progresiva o toxicidad. No se sabe si administraciones más cortas se asocian al mismo efecto.

Bortezomib en mantenimiento

En este momento tampoco se pueden dar recomendaciones específicas según los expertos de mantenimiento con Bortezomib, en particular esquemas, dosis, duración del tratamiento, combinación con otros agentes.

En caso de su utilización como agente único en mantenimiento sólo tenemos datos del estudio del HOVON en que también se había utilizado bortezomib en la inducción (Sonneveld, Blood 2010). La administración cada 2 semanas durante dos años, es bien tolerada, aunque 1/3 de los pacientes no la pueden completar. Pero el diseño de este estudio sólo nos permite concluir que un régimen de inducción con bortezomib seguido de TASPE y bortezomib en mantenimiento es superior a la inducción con VAD seguido de TASPE y mantenimiento con Talidomida.

Se precisan más estudios sobre todo en pacientes a los que no se ha administrado Bortezomib en la inducción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille RA prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome N Engl J Med. 1996 Jul 11;335(2):91-7.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1875-83.
3. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC, Soiffer RJ, Alyea EP 3rd. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Feb;13(2):183-96.
4. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Fonseca R, Geyer S, Allmer C, Witzig TE, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Litzow MR, Gertz MA. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Bone Marrow Transplant. 2004 Jul;34(2):161-7.
5. Boccadoro, F. Cavallo, A. Nagler, D. Ben Yehuda, P. Omedè, M. Cavalli, Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients: A phase III trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 8020).

6. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131-6
7. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006; 354(10):1021-30.
8. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orłowski R, Bladé J; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(23):6063-73.
9. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
10. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, Bladé J; on behalf of the Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma (PETHEMA/GEM) group. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiplemyeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 ;120(8):1589-1596.
11. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40.
12. Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, van der Holt B, el Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2010; 116: 40.
13. Rajkumar V, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M et al. A Randomized Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone (RD) Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 74.
14. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, IMWG consensus on aintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jan 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22271445
15. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol*. 2001; 113(4):1020-34.
16. Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: metanálisis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann Oncol*. 2000; 11(11):1427-36

17. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3289-94.
18. 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; 27:1788-93.
19. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al., The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and metaanalysis. *Blood* 2011, Oct 20. [Epub ahead of print].
20. Lokhorst HM, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P, et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after highdose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:124-127.
21. Stewart KA, Trudel S, Bahlis NJ et al. A Randomized Phase III Trial of Thalidomide and Prednisone as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) In Patients with Multiple Myeloma (MM): The NCIC CTG MY.10 Trial. *Blood* (ASH annual meeting) 2010; 116, 21, abstract 39.
22. Hahn-Ast C, Lilienfeld-Toal M, Heteren P et al. Improved progression-free and overall survival with thalidomide maintenance therapy after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: A meta-analysis of five randomized trials: *Hematologica* 2011; 96 (s2), EHA abstract 884.
23. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, et al. Lenalidomide alter stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1770-81. PubMed PMID: 22571201.
24. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al.; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 ;366(19):1782-91.
25. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al; MM-015 Investigators. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1759-69. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 ;367(3):285.

Capítulo 5. TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN PACIENTES NO CANDIDATOS AL TRASPLANTE

- **Esquemas basados en Talidomida**
- **Esquemas basados en Bortezomib**
- **Esquemas basados en Lenalidomida**
- **Esquemas basados en Bortezomib e IMiDs**
- **Esquemas basados en Bendamustina**
- **Tratamiento de mantenimiento**
- **Algoritmo de tratamiento**
- **Situaciones especiales de manejo en pacientes mayores**
- **Esquemas de tratamiento**
- **Anexo 1: Efecto teratogénico de Talidomida y Lenalidomida**

Capítulo 5. TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN PACIENTES NO CANDIDATOS AL TRASPLANTE

La mediana de edad de los pacientes con mieloma múltiple (MM) al diagnóstico es, aproximadamente, de 70 años presentando un 27% de ellos edades comprendidas entre 65 y 75 años y un 37% mayores de 75 años, por lo que el objetivo del tratamiento en los pacientes no candidatos al trasplante será alcanzar una máxima respuesta con una minimización de la toxicidad que conlleva la incorporación de los nuevos agentes antimieloma. Constituyen un grupo heterogéneo de pacientes con variable tolerancia que necesitan a menudo modificaciones de dosis adaptadas a su estado general y comorbilidades.

El esquema clásico -melfalán-prednisona (MP)- ha sido el estándar comparativo de distintas combinaciones con los nuevos agentes como Bortezomib e IMiDs. Como es sabido, MP logra menos del 5% de RC con SLP de 21,1 meses y SG de 34 meses.

Por otra parte al igual que en los pacientes candidatos a TPH, alcanzar una mayor profundidad en la respuesta se traduce en una mayor SLP y SG (Gay et al, 2011).

Numerosos estudios randomizados han demostrado que la incorporación de los nuevos agentes conlleva una mejoría notable en la supervivencia de estos pacientes con respecto a esquemas clásicos (siempre comparados con MP).

A continuación, se detallan la nuevas combinaciones de drogas en el siguiente cuadro:

COMBINACIONES DE DROGAS EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE
DOS DROGAS
MELFALAN+PREDNISONA (MP)
BENDAMUSTINA+ PREDNISONA (BP)
TALIDOMIDA+DEXAMETASONA (TD)
LENALIDOMIDA+DEXAMETASONA bajas dosis (Rd)
TRES DROGAS
MPT
VMP
VTP
MPR
CTDa
CUATRO DROGAS
VMPT

La secuencia del esquema general de tratamiento en un MM sintomático en un paciente no candidato a trasplante sería:

MM no candidato a TPH	INDUCCION	“MANTENIMIENTO “ OBSERVACIÓN	TRATAMIENTO DE RESCATE

ESQUEMAS BASADOS EN TALIDOMIDA

MELFALAN-PREDNISONA-TALIDOMIDA (MPT)

Un meta-análisis de los estudios que engloban 1685 pacientes (edad > 65 años) reclutados en 6 ensayos randomizados comparando MPT vs MP mostró que la adición de Talidomida incrementó la SLP en 5,4 meses y la SG en 6,6 meses (Fayers et al, 2011).

A continuación se muestran los datos de los 6 estudios principales:

Régimen	Nº	RG (RC)%	SLP (m)	SG (m)	Referencia
MPT vs MP	255	76 (15,5) 47,6 (2,4)	21,8 14,5	45 47,6	Palumbo et al (2008) GIMEMA
MPT vs MP	321	76 (13) 35 (2)	27,5 17,8	51,6 33,2	Facon et al (2007) IFM 99-06
MPT vs MP (>75 a)	232	62 (7) 31 (1)	24,1 19	45,3 27,6	Hulin et al (2007) IFM 01-01
MPT vs MP	357	42 (6) 28 (3)	20 18	29 33	Gulibradsen et al (2008)
MPT vs MP	344	66 (2) 47 (2)	14 10	37 30	Wijermans et al (2008) HOVON 49
MPT vs MP	122	57.9 (>RP) 37.5	- -	26 28	Beksac et al (2011) TMSG

En 6/6 estudios MPT fue superior a MP en SLP y/o tiempo hasta la progresión (TTP) y en 2/6 MPT fue superior a MP en SG.

La mayoría de los estudios han mostrado que la dosis de Talidomida de 200 mg/día fue mal tolerada por los pacientes de mayor edad. Con la adición de Talidomida, la incidencia de TVP fue de 6-12% vs 1-4%, neuropatía periférica de 6-23% vs 0-5% y la discontinuación del tratamiento del 41-45% vs 6-11% (con MPT vs MP).

Otras combinaciones:

TALIDOMIDA + DEXAMETASONA (TD): Un estudio randomizado con 298 pacientes mayores mostró unas respuestas superiores en la rama de TD (RG 68% vs 50%) pero una SLP y TTP similares en ambos grupos. La SG fue significativamente menor en la rama de TD ya que la población tratada, el 60% entre 70 y 79 años, fue incapaz de tolerar las dosis de TD (Ludwig et al, 2009).

CICLOFOSFAMIDA+ TD (CTDa): Esquema propuesto por el grupo inglés (Morgan et al, 2011), sustituyendo Melfalán por Ciclofosfamida con dosis ajustadas a la edad (C: 500 mg/semana; T: 100 mg/d; D: 20 mg/d días 1-4 y 15-18; cada 28 días).

Comparado con
mostró
términos de SG
<81 años vs > 81

Esquema	RG	RC	MBRP
CTDa	63.8%	13.1%	16.9%
MP	32.6	2.4	1.7%

el grupo de MP,
superioridad en
en pacientes de
años.

Conclusiones:

Esquema MPT recomendado en pacientes no candidatos a trasplante (Grado A, nivel de evidencia Ib)

Esquema CTDa (Grado A, nivel de evidencia Ib)

Se requiere profilaxis antitrombótica (ver anexo)

ESQUEMAS BASADOS EN BORTEZOMIB

VELCADE-MELFALAN-PREDNISONA (VMP)

El esquema VISTA (VMP vs MP), fase II, en pacientes con MM sintomático no tratados no candidatos a trasplante, n= 682) ha mostrado superioridad en términos de respuestas, SLP, SG en la rama de VMP (San Miguel et al, 2008; Mateos et al, 2010), confirmándose los datos publicados con un mayor seguimiento con una mediana de 60.1 meses (San Miguel ASH 2011).

Resultados	VMP (n= 344)	MP (n=338)	Odd Ratio (IC 95%)
RG /RC (%)	71/30	35/4	
SG 5 años,%	46	34.4	
SG, mediana, meses	56.4	43.1	0.695, p=.004
TNT, mediana, meses	27	19.2	0.557, p < .0001
Intervalo libre tto, meses	16.	8.3	0.573, p< .0001

TNT: Tiempo próximo tratamiento

Se confirma un beneficio en la SG de **13.3 meses**. Dicho beneficio se observó en la mayoría de los subgrupos (edad >75 años, ISS III, AcCr < 60 ml/mto), excepto en el grupo de citogenética de alto riesgo (n= 46). **También mostró una reducción del riesgo de muerte en un 31%.**

Efectos adversos no hematológicos con VMP: neuropatía periférica grado 3 y 4 del 19 y 1% respectivamente. Fue manejable y reversible. Un 79% mejoraron a un grado 1 con una mediana de 1,9 meses y un 60% se resolvieron completamente con una mediana de 5,7 meses.

Infección por herpes zoster del 14% vs 4%; con profilaxis se redujo al 3% (Mateos et al, 2010). Otros efectos a destacar son los gastrointestinales como diarrea (grado 3, 19%) y fatiga (grado 3, 7%). En el estudio, no se observó incremento de segundos cánceres en la rama de VMP.

Otro dato importante a destacar es la respuesta y supervivencia al siguiente tratamiento en la recaída: en la rama de VPM, si se trataron con esquemas basados con Velcade se rescataron un 49% de pacientes con \geq RP; con esquemas basados en Talidomida, un 48% y con esquemas basados en Lenalidomida, un 56% y la supervivencia fue significativamente superior a los pacientes de la rama tratados con MP (Mateos et al, 2010).

Conclusiones:

El esquema VISTA es considerado estándar en pacientes no candidatos a trasplante y superior al esquema VTD (meta-análisis de Fayers et al, 2011) (Grado A, Nivel de evidencia Ib)

VMP modificado

En un intento de mejorar los resultados del esquema VISTA en relación a la toxicidad, sobre todo, neurológica el grupo español publicó los resultados del ensayo GEM2005 (n=260) con un esquema de VMP (n= 130) de intensidad reducida (1 ciclo con V dos dosis semanales (bisemanal) + 5 ciclos con V una dosis semanal) e incorporando un mantenimiento con VT vs VP. La rama control de inducción fue

VTP (n=130). La tasa de RC en la rama de VMP fue del 23% (vs 28% en la rama de VTP) con una SG del 88% a los 2 años. No había diferencias significativas en la SLP ni SG entre las 2 ramas. La toxicidad neurológica grado 3 fue muy baja (5%) y las discontinuaciones en el tratamiento del 11% en la rama de VMP, inferiores a VTP. Por tanto, a pesar de una reducción de las respuestas a VMP convencional se mejoró en la tolerabilidad del Bortezomib y el tratamiento continuado compensó la pérdida de eficacia (Mateos et al, 2010).

En la práctica clínica para un mejor cumplimiento del esquema, muchos centros ha incorporado una variante del VISTA en pacientes mayores frágiles: 1 ciclo de V bisemanal + 8 ciclos de V semanal. No hay datos de resultados con esta modificación.

Es de esperar que la incorporación de la vía subcutánea aminore la toxicidad del Bortezomib en estos pacientes.

ESQUEMAS BASADOS EN LENALIDOMIDA

MELFALAN-PREDNISONA-LENALIDOMIDA (MPR)

Grupo Italiano, Estudio randomizado, fase 3 (MM-015), que incluye 459 pacientes de ≥ 65 años con MM de nuevo diagnóstico y que compara MPR-R vs MPR vs MP con datos actualizados con una mediana de seguimiento de 30 meses en el ASH 2011 (Palumbo et al, 2011)

Esquema:

MPR: Melfalan 0.18 mg/kg (1-4) + Prednisona: 2 mg/kg (1-4) + Lenalidomida 10 mg/d (1-21) (9 ciclos)

Lenalidomida de mantenimiento: 10 mg/d (1-21)

Respuestas	MPR-R (n=152)	MPR (n=153)	MP(n=154)
RG	79.3	73.3	47.4
RC	18	13	5
\geqMBRP	35	33	10
RP	44	37.9	36.2
SLP, mediana, meses	31	14	13
SG (4 años) %	59	58	58

Conclusiones: MPR-R reducía el riesgo de progresión en el 70% y prolonga la SLP (31 meses) frente a MP. Mejores tasas de repuestas en las ramas de Lenalidomida frente a MP. La Lenalidomida también mejora la SLP frente a MP entre los pacientes entre 65-75 años. No tiene efectos en la SG ni TTP con la Lenalidomida en mantenimiento aunque parece mejor. En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes fueron la neutropenia y trombopenia grado 4 en la rama de MPR-R (39% y 33%)

LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Rd)

Esta combinación es un régimen efectivo con aceptable toxicidad en pacientes mayores utilizando dosis bajas de dexametasona (Rd). La tasa de RG en pacientes >70 años fue del 74%, la mediana de SLP fue de 22 meses y la SG a los 3 años superior al régimen estándar (73% vs 61%) (Vesole et al, 2010). Estos datos confirman los resultados del estudio de Rajkumar et al (2010) sobre las ventajas de la reducción de dosis en cuanto a la SG.

La incidencia de EAs no hematológicos grados 3-4 fue del 59% vs 78% con bajas tasas de discontinuaciones y episodios tromboembólicos. Por tanto, es importante tener precaución con el

manejo de neutropenias severas en los primeros ciclos (uso de FEC-G) y el uso de profilaxis antitrombótica (ver anexo).

Conclusiones:

Len-Dex con dosis bajas de dexametasona (Rd) es eficaz en 1ª línea. Se puede considerar en pacientes con neuropatía periférica preexistente (Grado A, nivel evidencia Ib).

ESQUEMAS BASADOS EN BORTEZOMIB E IMIDs

VELCADE-MELFALAN-PREDNISONA-TALIDOMIDA (VMPT)

El grupo italiano incorpora Talidomida al triplete VMP con un mantenimiento con VT comparándolo con VMP (Palumbo et al, 2010)

Resultados	VMP (n=253)	VMPT- VT (n=250)
RP	81	89 p=0.01
RC	24	38 p=0.001
SLP a los 3 años	32	51 p=0.0001
SG a los 3 años	89	89 p=0.77
Neutropenia	28	28
Neuropatía	5	8
Discontinuaciones	27	32

Conclusiones:

Respuestas más altas con 4 drogas pero a expensas de mayor toxicidad. No hay diferencias en la SG a los 3 años de seguimiento La neuropatía periférica disminuyó con la infusión semanal de V del 14% a 2% y las discontinuaciones por neuropatía del 16% a 4%. El mantenimiento se tradujo en RC del 42%. No estándar en la práctica clínica

ESQUEMAS BASADOS EN BENDAMUSTINA

BENDAMUSTINA-PREDNISONA (BP)

Esta combinación ha mostrado superioridad con respecto a MP en el estudio randomizado publicado por Pönisch et al (2006). Se evaluó la respuesta tras un mínimo de 4 ciclos y hasta la progresión o fallo de la respuesta.

Resultados	BP (n= 68)	MP (n= 63)
RG (%)	75	70
RC (%)	32, p= .007	13
Tiempo fallo tratamiento, mediana, meses	14	10

Toxicidades: Leucopenia grado 3 y 4 en 40%; náuseas y/o vómitos grado 3 y 4 en 12%. Mejor calidad de vida (CV) y menos dolor en los análisis de CV. No precisa ajustes en los casos de insuficiencia renal.

Actualmente, nuevas combinaciones están en estudio en 1ª línea (PETHEMA): Bendamustina+Velcade+prednisona.

Conclusiones:

Bendamustina tiene la aprobación en aquellos pacientes no candidatos a trasplante con neuropatía periférica que impida el uso de Talidomida o Bortezomib. Se puede valorar en pacientes con insuficiencia renal.

TRATAMIENTO CON MANTENIMIENTO

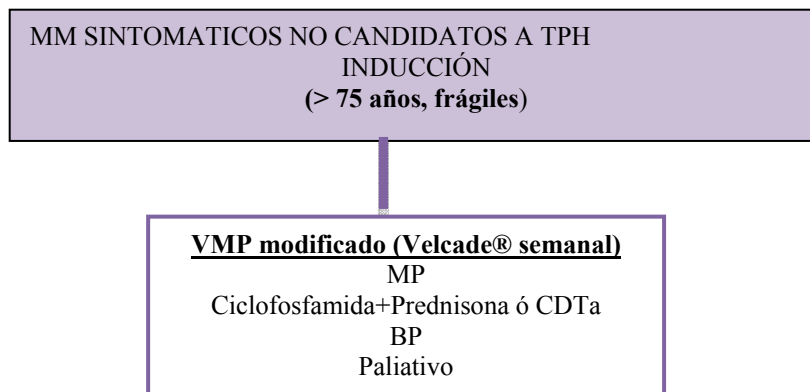
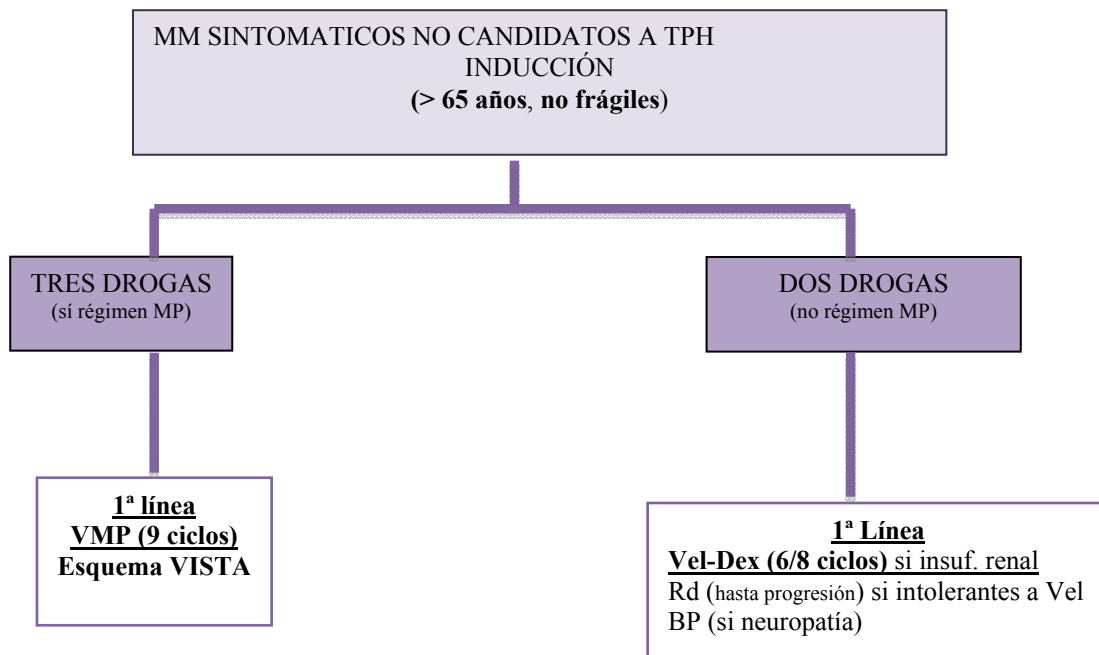
Actualmente, ninguno de los nuevos agentes está aprobado en esta indicación aunque ya existe evidencia científica del beneficio de la instauración de dicho tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento en esta población con los nuevos agentes incrementa las tasas de respuesta y la SLP redundando en una evidente mejoría de la CV. El beneficio en términos de SG se ha demostrado con Talidomida y con Lenalidomida y Velcade con ciertas limitaciones. La duración del tratamiento de mantenimiento no está bien definida. Recientemente, el Grupo Internacional de Trabajo (IMWG) ha publicado unas recomendaciones a este respecto en cuanto a su beneficio y limitaciones en la práctica clínica que se resumen a continuación (Ludwig et al, 2012):

Droga	Régimen	Duración	SLP	SG	Grupos riesgo	Tolerancia	NE/GR	Comentarios
Talidomida	50 mg/d (100 mg)	Al menos 1 año	Si	Si	No FISH alto riesgo	NP, fatiga	I/A	Pobre tolerancia
Lenalidomida	10 mg/d continua ó 1-21	Hasta progresión (2 años?) ó intolerancia	Si	Si	No soslaya grupo FISH alto riesgo	Pocas EAs	I/A	Mejora SLP un 65% 1 estudio: mejora SG (jóvenes)
Bortezomib	1.3 mg/m ² bisemanal (quincenal)	2 años o hasta progresión ó intolerancia	Si	No*	Activo en IR y en citogenética de alto riesgo	NP: 16%	N/A	*No en mayores
Bortezomib-Talidomida GIMEMA: Bortezomib-Talidomida → incremento de SLP comparado con el control PETHEMA/GEM05mas65: Bortezomib-Talidomida → incremento SLP comparado con VT (No diferencias en SG:VT vs VP) PETHEMA/GEM05menos65: Bortezomib-Talidomida → superior RC and SLP comparado a T								

EAs: Efectos adversos; NE: Nivel de evidencia; GR: Grado de recomendación; IR: Insuficiencia renal; N/A: no aplicable; NP: Neuropatía periférica.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



SITUACIONES ESPECIALES DE MANEJO EN PACIENTES MAYORES

En pacientes de más de 75 años ó más jóvenes con comorbilidades (cardiopatía, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal ó alteraciones hepáticas) se deben considerar dosis más bajas al estándar para prevenir toxicidades que requieran futuras discontinuaciones del tratamiento. En la tabla siguiente se describen las pautas recomendadas de las distintas drogas según la edad asumidas por la EMN (European Myeloma Network) (Palumbo et al, 2011). Las reducciones ajustadas recomendadas en estas situaciones son: dexametasona de 40 mg a 20 mg; melfalán de 0,25 mg a 0,18 ó 0.13 mg/kg (1-4); Lenalidomida de 25 mg a 15 mgs (1-21d); Talidomida de 200 mg a 100 ó 50 mg/d y Bortezomib de 1.3 mg/m² bisemanal a semanal. Aquellos pacientes < 75 años, sin comorbilidades, no frágiles (IAVD), sin EAs no hematológicos grado 3-4 pueden administrarse a dosis completas.

DROGA	EDAD <65 años	EDAD 65-75 años	EDAD > 75 años
DEXAMETASONA	40 mg/d 1-4 ,9-12 c/ 4 sem 40 mg/d 1, 8, 15, 22 c/ 4 sem	40 mg/d 1, 8, 15, 22 c/4 sem	20 mg/d, 1, 8, 15, 22 c/4 sem
MELFALAN	0,25 mg/kg, 1-4 c/6 sem	0,25 mg/kg 1-4 c/6 sem 0,18 mg/kg 1-4 c/6 sem	0,18 mg/kg 1-4 c/6 sem 0,13 mg/kg 1-4 c/6 sem
TALIDOMIDA	200 mg/d	100 mg/d o 200 mg/d	50 mg/d o 100 mg/d
LENALIDOMIDA	25 mg/d, 1-21 c/4 sem	15-25mg/d 1-21 c/4 sem	10-25 mg/d 1-21 c/4 sem
BORTEZOMIB	1.3 mg/m ² 1, 4, 8, 11 c/3 sem	1.3 mg/m ² 1, 4, 8, 11 c/3 sem 1.3 mg/m ² 1, 8, 15, 22 c/5 sem	1-1.3 mg/m ² 1, 8, 15, 22 c/5 sem
CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ² oral 1, 8, 15, 22 c/4 sem	300 mg/m ² 1, 8, 15 c/4 sem 50 mg/d 1-21 c/4 sem	50 mg/d 1-21 c/4 sem 50 mg/48h 1-21 c/4 sem

- **Insuficiencia renal:** Hidratación (3/día), alcalinización urinaria, evitar nefrotóxicos, tratamiento de la hipercalcemia (diuréticos, corticoides, hidratación y bifosfonatos ajustados a la función renal), tratamiento de infecciones concomitantes. Esquemas basados en Bortezomib, Talidomida ó Bendamustina no precisan ajustes. Si se usa Lenalidomida, Ciclofosfamida o Melfalán se precisa ajustes a la función renal.
- **Profilaxis antitrombótica:** si IMIDs (ver anexo de guía de prevención de ETE).
- **Enfermedades cardiovasculares:** precaución con los esteroides que pueden precipitar HTA. La Talidomida (menos frecuentemente, la Lenalidomida) puede provocar bradicardias (evitar beta-bloqueantes). Los IECAS son deseables en pacientes hipertensos con proteinuria para reducir la pérdida proteica. Vigilar la anemia y comenzar tratamiento cuanto antes para evitar la hiperviscosidad por la paraproteína que puede incrementar el riesgo de episodios isquémicos o fallo cardíaco.
- **Diabetes:** control de glucemias con el uso de esteroides.
- **Control de la función tiroidea:** con el uso de Talidomida.
-
- **Profilaxis infecciosa:** Quinolonas ó Septrin Forte con el uso de esteroides, sobre todo, en los tres primeros meses. Evitar aminoglucósidos. Utilizar aciclovir con esquemas basados en Bortezomib (ver anexo de guía de manejo de infecciones, vacunaciones, IgIV, etc).
- **Manejo de mielosupresión:** utilizando G-CSF y /o EPO (ver anexo).
- **Analgesia:** Según pautas de la OMS.

- **Radioterapia local:** Para control del dolor (8 Gy).
- **Manejo de enfermedad ósea** (ver anexo).
- **Vigilancia de la neuropatía periférica:** si esquemas basados en Talidomida y/o Bortezomib (ver anexo).
- **Si IMiDs:** Medidas profilácticas relacionadas con el embarazo (ver anexo)

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

ESQUEMAS BASADOS EN TALIDOMIDA

TALIDOMIDA + DEXAMETASONA (TD)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Talidomida	50 mg	po	1-14	Continuo
	100 mg		15-28	
	200 mg		29 en adelante	
Dexametasona	20mg/m ² o 40 mg	po	1-4	c/28 días

TALIDOMIDA+ MELFALÁN+PREDNISONA (MPT)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Melfalán	0,25 mg/Kg o 9 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas
Talidomida	50 mg	po	1-14	
	100 mg		15-28	
	200 mg		29 en adelante	

TALIDOMIDA+ CICLOFOSFAMIDA+ DEXAMETASONA (TACYDEX)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Talidomida	200 mg	po	1-7	Continuo
	400 mg		8-25	
	600 mg		29-42	
	800 mg		43 en adelante	
Ciclofosfamida	50 mg	po	1-14	
	100 mg		15 en adelante	
Dexametasona	40 mg	po	1-4	c/3 semanas

ESQUEMAS BASADOS EN LENALIDOMIDA

LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (DOSIS BAJAS) (Rd)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Lenalidomida	25 mg	po	1-21	Cada 28 días
Dexametasona	40 mg	po	1, 8, 15, 22	Cada 28 días

MELFALÁN+ PREDNISONA+LENALIDOMIDA (MPR-R)

FARMACO	DOSIS	VIA	DIAS	CICLOS
Melfalán	0.18 mg/Kg	po	1-4	Cada 28 días*
Prednisona	2 mg/kg	po	1-4	Cada 28 días
Lenalidomida	10 mg	po	1-21	Cada 28 días

*9 ciclos. Mantenimiento con Lenalidomida (10 mg/d) hasta progresión

ESQUEMAS BASADOS EN BORTEZOMIB
MELFALÁN+PREDNISONA+BORTEZOMIB (Velcade®) (VMP) (VISTA)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Melfalán	9 mg/m ²	po		1-4	c/6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po		1-4	c/6 semanas
Bortezomib	1,3 mg/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11, 22,25,29 y 32* 1,8,22 y 29**	c/6 semanas

*Primeros 4 ciclos ** ciclos: 5-9

VMP (VISTA modificado)

FARMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Melfalán	9 mg/m ²	po		1-4	c/6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po		1-4	c/6 semanas
Bortezomib	1,3 mg/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11, 22,25,29 y 32* 1,8,22 y 29**	c/6 semanas

*Primer ciclo **ciclos: 2-9

BORTEZOMIB + DEXAMETASONA (VelDex)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Bortezomib	1,3 mg/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11	21 días
Dexametasona	40 mg	IV/Po		1,2,3,4/9,10,11,12	21 días

ESQUEMAS BASADOS EN BENDAMUSTINA (BP)

FARMACO	DOSIS	VIA	DIAS	CICLOS
Bendamustina	150 mg/m ²	IV (30 min)	1-2	4 sem
Prednisona	60 mg/m ²	po	1-4	4 sem

ESQUEMA CLASICO MELFALÁN+ PREDNISONA (MP)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Melfalán	0,25 mg/Kg o 9 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas

ESQUEMA CICLOFOSFAMIDA+ PREDNISONA

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	CICLOS
Ciclofosfamida	600-1000 mg/m ²	IV	1	4-6 semanas
Prednisona	60 mg/m ²	po	1-4	4-6 semanas

ESQUEMA CTDa

FARMACO	DOSIS	VIA	DIAS	CICLOS
Ciclofosfamida	500 mgs	po	semana	Cada 28 días
Talidomida	50 mgs 100 mgs (estándar) 200 mgs (si tolera)	po	1 ^{as} 4 sem Posteriores 4 sem	Continuo
Dexametasona	20 mgs	po	1-4 , 15-18	Cada 28 días

-
- M
í
n
i
m
o

6 ciclos hasta máxima respuesta (máximo 9 ciclos). Profilaxis de ETE

ANEXO-1

EFFECTO TERATOGÉNICO DE TALIDOMIDA Y LENALIDOMIDA

- Los pacientes que tomen Talidomida o Lenalidomida no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento hasta una semana después de interrumpir el tratamiento.
- Está contraindicado en mujeres embarazadas por su posible efecto teratogénico.
- A las mujeres y hombres con capacidad reproductora se les debe entregar material educativo para que comprendan este riesgo y tomen las precauciones adecuadas, el médico debe asegurarse de que comprende el riesgo y cumple el Programa de Prevención del embarazo.

Pacientes varones incluidos vasectomizados:

Deben comprender el riesgo teratogénico y usar preservativo hasta una semana de finalizar el tratamiento si tienen relaciones sexuales:

- con mujeres embarazadas.
- con mujeres en edad fértil que no tomen un método anticonceptivo eficaz hasta una semana de finalizar el tratamiento.

Mujeres en edad fértil:

Métodos anticonceptivos:

Mujeres en edad fértil deben cumplir el Programa de Prevención de embarazo, deben conocer y comprender el riesgo teratogénico y usar un método anticonceptivo eficaz desde cuatro semanas antes del inicio, durante y hasta cuatro semanas después.

La Talidomida y Lenalidomida puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales por lo que se las debe informar de los métodos anticonceptivos eficaces.

Se consideran métodos anticonceptivos eficaces:

- Abstinencia sexual absoluta y continua que será corroborada mensualmente.
- Implantes subcutáneo hormonal.
- Sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel. Considerar el uso de antibióticos profilácticos si neutropenia. No se deben usar dispositivos intrauterinos de liberación de cobre por el riesgo de infección.
- Sistemas depot de liberación de acetato de medroxiprogesterona.
- Ligadura de trompas.
- Relaciones sexuales con varones vasectomizados. La eficacia de la vasectomía debe confirmarse con dos análisis de semen negativos.
- Píldoras de solo progesterona, inhibidoras de la ovulación (por ejemplo desogestrel).

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales combinados pues su eficacia esta disminuida y por el riesgo de tromboembolismo venoso (esta aumentada hasta 4-6 semanas de interrumpir el tratamiento).

Prueba de embarazo

Se debe realizar una prueba de embarazo (con una sensibilidad de 25 mUI/mL) incluso en mujeres con abstinencia sexual.

Se debe realizar la prueba de embarazo al inicio de cada ciclo (máximo tres días previos) para confirmar que la mujer no está embarazada antes de cada inicio del tratamiento.

Posteriormente cada cuatro semanas y repetir a las cuatro semanas de finalizar el tratamiento.

Mujeres sin capacidad de gestación:

Se consideran los siguientes casos:

- Edad ≥ 50 años y amenorrea natural ≥ 1 año (la amenorrea tras tratamiento anticanceroso no descarta la posibilidad de gestación).
- Fallo ovárico prematuro confirmado por un ginecólogo especialista.
- Salpingooforectomía bilateral o histerectomía previa.
- Genotipo XY, Síndrome de Turner o agenesia uterina.

Embarazo y lactancia:

Si una mujer se queda embarazada o la pareja de un paciente varón bajo tratamiento con Talidomida o Lenalidomida, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y enviarla a un médico especialista o con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento.

Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Talidomida o Lenalidomida.

BIBLIOGRAFIA

1. Beksac M, Haznedar R, Firatlı T et al. Addition of thalidomide to oral MP in patients with multiple myeloma and not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Hematol* 2011; 86: 16-22
2. Bied J, Owen R, D'Sa et al. (BCSH and UK Myeloma Forum) Guidelines for the diagnosed and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32-75
3. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 6;370:1209-18
4. Fayers P, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 patients data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118:1239-1247
5. Gay F, Larocca A and Wijermans P et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall myeloma treatment with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011; 117: 3025-3031
6. Gulbrandsen N, Waage A, Gimsing P, Turesson I, Juliusson G, Ablidgaard N et al. A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. *Haematologica* 2008; 93 (abst.0209).
7. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MP-T) Demonstrates a Significant Survival Advantage in Elderly Patients ≥ 75 Years with Multiple Myeloma Compared with Melphalan-Prednisone (MP) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, IFM 01/01. *Blood* 2007:110 (abst.75).
8. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, Drach J, Adam Z, Labar B, Egyed M, Spicka I, Gisslinger H, Greil R, Kuhn I, Zojer N, Hinke A. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113:3435-42
9. Ludwig H, Durie B, McCarthy P et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 3003-3015
10. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. VMP compared MP in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2269-2266
11. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan and prednisone vs Bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with Bortezomib and thalidomide vs Bortezomib and prednisone and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 934-941
12. Mehta J, Cavo M and Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 2010 116:2215-2223
13. Morgan G, Davies F, Gregory W et al. CTD as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231-1228

14. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;11: 825-31
15. Palumbo A, Bringhen S, Cavalli M et al. Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide Followed by Maintenance with Bortezomib and Thalidomide (VMPT-VT) for Initial Treatment of Elderly Multiple Myeloma Patients: Updated Follow-up and Impact of Prognostic Factors. *Blood* 2010; 116 (abst. 620)
16. Palumbo A, Zdenek A, Kropff et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined melphalan and prednisone followed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma: Update results for aged 65-75 years enrolled in MM-015. *Blood* 2011; 118 (abst.475)
17. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-60
18. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118: 4519-4529
19. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachzelt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132(4):205-12
20. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N et al. Lenalidomide plus high dose dexametasona vs lenalidomide plus low dose dexametasona as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an opelel-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37
21. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoilova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359(9):906-17
22. San Miguel JM, Schlag R, Khuageva N et al. VMP vs MP in patients with previously untreated multiple myeloma and no increased risk of second primary malignancies: Final results of the phase 3 VISTA trial. *Blood* 2011; 118 (abst.476)
23. Vesole DH, Jacobus S, Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus lose doses dexametasona superior one and two year survival regardless of age compared to lenalidomide plus high-doses dexametasona. *Blood* 2010; 116. (abst. 308)
24. Wijermans, Schaafsma M, van Norden Y, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H et al. Melphalan+prednisone versus Melphalan+prednisone+thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: Final analysis of the Dutch cooperative Group HOVON 49 study. *Blood* 2008; 112 (abst.649)

Capítulo 6. TRATAMIENTO DE MIELOMA EN RECAIDA O REFRACTARIO

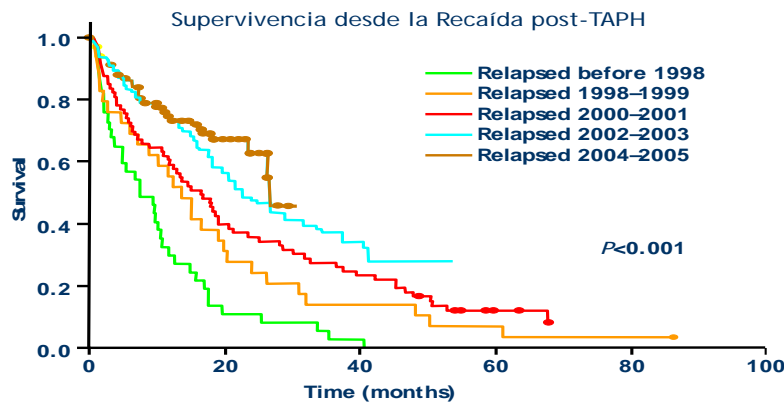
- **Definición de mieloma en recaída/refractario (MMRR)**
- **Esquemas de rescate basados en IMiDS: Lenalidomida dexametasona (RD)**
- **Esquemas de rescate con Bortezomib (V)**
- **Estrategias en recaída**
- **Estrategias en mielomas refractarios**
- **Situaciones especiales de recaída**
- **Tratamiento con nuevas drogas en MMRR**
- **Algoritmo de tratamiento en MMRR**
- **Anexo 1: Sobre manejo de Lenalidomida**
- **Esquemas de tratamiento**

Capítulo 6. TRATAMIENTO DE MIELOMA EN RECAÍDA O REFRACTARIO

DEFINICIONES DE MIELOMA RECAÍDA/REFRACTARIO (MMRR) (Según la Conferencia de Consenso de París; Rajkumar et al, 2011)

- **Mieloma Refractario:** No respuesta (fallo/respuesta mínima/progresión) en pacientes en tratamiento de 1º línea o rescate o progresión en los 2 meses del último tratamiento.
 - o **Mieloma Refractario –recaída:** No respuesta al tratamiento de rescate ó progresión a los 2 meses y que haya una respuesta mínima o mejor.
 - o **Mieloma primariamente refractario:** No alcanzan respuesta mínima.
- **Mieloma en recaída:** Previamente tratados que progresan y haya necesidad de tratar y no reúnan criterios de mieloma refractario

La incorporación de los nuevos agentes antimieloma y la mejoría en las medidas de soporte han supuesto un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con MMRR como muestra el gráfico (Kumar et al, 2008), aunque en la actualidad el tratamiento de MMRR sigue siendo un desafío ya que todavía no existe un estándar de tratamiento generalmente aceptado.



Los factores biológicos adversos presentes al diagnóstico mantienen su importancia en la recaída/progresión como LDH, insuficiencia renal, anomalías genéticas reconocidas, etc. La edad es un factor limitante para muchos tratamientos de rescate. **El factor pronóstico de mayor impacto es la duración de la respuesta previa.** Así, la mediana de supervivencia en pacientes que recayeron tras 6, 6-12, 12-24 y > 24 meses post-trasplante fue de 3, 17, 28 y 37 meses, respectivamente y, además, afecta de la misma manera a los pacientes trasplantados, a los no trasplantados con QT convencional y a los tratamientos de rescate con los nuevos fármacos.

Se deben considerar los siguientes factores que van a influir en la toma de decisiones terapéuticas:

- **Factores Relacionados con el Tratamiento Previo**
 - . Número de Líneas de Tratamiento y Agentes Previos
 - . Trasplante Autólogo Previo
 - . Respuesta a los Tratamientos Previos: calidad de la respuesta
 - . Duración de la Respuesta al Tratamiento Previo
 - . Toxicidad y Tolerancia del Tratamiento Previo
- **Factores Relacionados con el Paciente**
 - . Edad, Comorbilidades
 - . Estado general: ECOG
 - . Reserva medular, Función Renal.
 - . Toxicidad previa: neurotoxicidad, TVP
 - . Características sociales: Distancia al Hospital, capacidad de desplazamiento

- **Factores Relacionados con la Enfermedad: Patrón de Recaída**
 - . Recaída biológica asintomática: recaída “química”
 - . Recaída Sintomática/ Recaída “agresiva”
 - . Recaída Atípica: Plasmocitoma Extramedular, Leucemia Células Plasmáticas

No existen estudios randomizados con la QT convencional en pacientes con MMRR. Los estudios randomizados de grandes series emplean los nuevos agentes e incluyen comparaciones de Bortezomib sólo ó combinaciones e IMiDs.

En líneas generales, se puede concluir que:

- **La actividad de un agente único es limitada en la recaída y debería utilizarse combinaciones.**
- **Cortas duraciones de remisión obligan a usar esquemas alternativos en la recaída ya que están asociados a tasas elevadas de resistencia.**
- **Todo paciente que recaer tras esquemas basados en Bortezomib e IMiDs tiene un pronóstico ominoso con SLE de menos de 5 meses (Kumar et al, 2012).**
- **Por tanto, todo paciente con MMRR, si es posible, debe considerarse su inclusión en ensayos clínicos.**

ESQUEMAS DE RESCATE BASADOS EN IMiDs: LENALIDOMIDA DEXAMETASONA (RD)

Dos estudios fase 3 (MM-009 y MM-010) en MMRR con 704 pacientes comparando RD vs Dex muestran tasas de respuestas globales, mediana TTP y mediana SG significativamente superiores en la rama de RD: 60.6%, 13.4 meses y 38 meses, respectivamente ((Dimopoulos et al, 2009 y Weber et al, 2007) (Tabla 1). Este beneficio fue independiente al tratamiento de inducción empleado.

Distintos sub-análisis de estos ensayos han aportado varias conclusiones. En el sub-análisis de Stadtmauer et al, (2009), la tasa de RC o MBRP fue significativamente superior en los pacientes que recibieron Lenalidomida en 1ª recaída que en tratamientos más tardíos: en 1ª línea, se lograron un 40% de respuestas de \geq MBRP comparado con un 27% del grupo de pacientes con más de una línea de tratamiento. Se tradujo en mejores medianas de TTP y SG (17.1 meses y 42 meses).

Además, el tratamiento continuo de RD se tradujo en una mejoría en el tiempo de RC ó MBRP de tal manera que mejora la calidad de la respuesta con el tiempo. Los pacientes que alcanzaron RP en el 6º ciclo, un 38 % posteriormente lograron una RC/MBRP y un 7% tras 12 ciclos mostrando estos pacientes una mediana de TTP (27,7 meses vs 12 meses, $p < 0.001$) y SG (no alcanzada frente a 44,2 meses, $p = 0.012$)(mediana de seguimiento de 48 meses) (Harusseau et al, 2010). Por otro lado, la SG de aquellos pacientes que tenía una RP o superior y no discontinuaron el tratamiento fue mejor que aquellos que lo suspendieron (San Miguel et al, 2011).

Por último, RD tiene impacto positivo en la calidad de vida estos pacientes (Alegre et al, 2012)

En cuanto a las anomalías citogenéticas, está claro que no soslayan el mal pronóstico de del(17p). Se precisan más datos para proporcionar recomendaciones definitivas basándose en las anomalías citogenéticas ya que las series son pequeñas con un seguimiento limitado. En el contexto del MMRR, el estudio MM-016 mostró en 130 pacientes que RD revirtió el mal pronóstico desfavorable a del(13q) y t(4;14) en términos de RG y SG (Reece et al, 2009). Avet-Loiseau et al (2010), hallaron resultados distintos en 206 pacientes concluyendo el mal pronóstico asociado a del(13q) y t(4;14). Estos datos contradictorios se pueden explicar a las diferencias de las poblaciones estudiadas.

RÉGIMEN	Nº	RG (RC)%	TTP	SG
---------	----	----------	-----	----

RD vs D MM-010 Dimopoulos	351	60 (16) vs 24 (3)	11,3 vs 4,7	No alcanzada vs 20,6
RD vs D MM-009 Weber	353	61 (14) vs 20 (0,6)	11,1 vs 4,7	29,6 vs 20,2

El uso de dosis bajas de Dex (semanal) no implica pérdida de eficacia en comparación a la dosis estándar.

Para alcanzar el máximo beneficio clínico en relación a SLP de RD en MMRR debería tratarse durante al menos 12 meses a dosis completas y después con una dosis de mantenimiento ajustando la dosis si surgen EAs sin comprometer la eficacia. Se obtienen medianas SLP más largas frente a reducción de dosis antes de 12 meses (no alcanzada vs 28 meses) (Dimopoulos et al, 2011).

Según el documento de consenso sobre el uso óptimo de Lenalidomida se puede concluir (Dimopoulos et al, 2011):

- **RD ha demostrado un beneficio clínico de SG frente a dexametasona en MMRR.**
- **RD eficaz independientemente de tratamientos previos.**
- **RD debería emplearse en líneas precoces (en 1ª recaída es más efectivo) y continuarse con la dosis mejor tolerada hasta progresión de la enfermedad en pacientes respondedores.**
- **Usar dosis óptima de acuerdo a la función renal y cifras hematológicas (neutrófilos y plaquetas).**
- **La mayoría de los efectos adversos de RD ocurren en los primeros ciclos de tratamiento y deben manejarse o minimizarse con ajustes de dosis, soporte y adecuada profilaxis.**
- **Cautela con Dexametasona a largo plazo por sus efectos secundarios: miopatía, infecciones, cambios psicológicos, hiperglucemias. No olvidar ajuste de dosis a largo plazo. Según edad, modificar dosis (ver tabla). En los casos de compresión medular, hipercalcemia ó insuficiencia renal considerar dosis altas de Dex.**
- **Profilaxis de ETE (anexo), manejo de mielosupresión y otros Eas.**

Nota: ver anexo de esquemas de RD según función renal y hemograma así como el manejo de los efectos adversos.

Nuevas combinaciones en fase I/II: Lenalidomida + Adriamicina + Dex (RAD). Con GNX, datos inmaduros.

Esquema RAD

Referencia	Esquema	N	Respuestas	TTP	Grado >3
Knop et al (2009)	R: 25 mgs(1-21) Doxo 9 mg/m ² Dex: 40 mgs 1-4; 17-20	69 Líneas previas: Tal:20% Bort: 57% Len: 0	>RP 73% MBRP: 455 RC: 15%	Mediana 45 sem SG 1 año: 88%	TVP: 2% Neut: 48% Tromb: 38%

ESQUEMAS DE RESCATE CON BORTEZOMIB (V)

El Bortezomib está aprobado en pacientes en MMRR. Estudios en fase 3 mostraba superioridad con respecto a Dex en términos de RC, TTP y SG. La máxima respuesta se alcanzó después de 8 ciclos. Asimismo, Bortezomib+adriamicina liposomal mostró también mejores tasas de respuesta, TTP y SG frente a V sólo. La adicción de Dex a V (VelDex) mostró ventajas en términos de tasas de respuestas pero no en SG frente a V sólo (RC de 8% a 24%) en el análisis de Dimopoulos (IMW,2011), aunque precisa de más seguimiento.

RÉGIMEN	Nº	RG (RC)%	TTP	SG
V vs D (APEX) Richardson, 2003	669	38(6) vs 18 (0,6)	6,2 vs 3,5	80 vs 66% en 1 año
V vs V+PLD Orlowski, 2007	646	41(2) vs 44(4)	6,5 vs 9,3	65 vs 76% en 15 meses

Otros estudios en fase 2 combinando

nando adriamicina (PAD), ciclofosfamida (CyBorDex) ó IMiDs (VMDT, VMPT) precisan más seguimiento para confirmar resultados de beneficio clínico:

Referencia	Regimen	Esquema	N	Respuestas	SG y SLE	Toxicidad Grado >3
Palumbo et al (2008)	PAD	V: 1.3 mg/m ² , 1,4,8,11 Dex: 40 mg 1-4 A lipo: 30 mg/m ² , día 1	64 Ttos previos: 2	≥RP: 67% MBRP: 16% RC: 9%	SLE: 1 año 34% SG: 1 año 66%	NP: 10% Neut: 38% Tromb: 48%
Knoff et al (2007)	CyBorDex	V: 1.3 mg/m ² , 1, 4, 8, 11 x 8 ciclos 1, 8, 15, 22 x 3 ciclos (5 sem) x 3 ciclos GNX: 50 mg vo continuo Dex: 40 mg con V	54 Ttos previos: 2	≥RP: 82% RC: 16%	SLE: 12 meses SG: 22 meses (mediana)	NP: 21% Neut: 20% Tromb: 53%

Combinaciones de Bortezomib + Lenalidomida

La combinación **VRD** (Velcade+Lenalidomida+dex) se ha mostrado activo en MMRR. En un estudio fase 2 en pacientes pretratados (n=67) con bort, len tras 2 años de seguimiento, muestra una mediana de SLP de 9.5 meses y mediana de SG de 26 meses y con tasas de SG del 55% a los 2 años (Richardson et al, ASH 2010).

ESTRATEGIAS EN LA RECAÍDA

1. RECURRENCIA TRAS UNA DURACIÓN DE LA RESPUESTA SUPERIOR AL AÑO (> SLP) → RETRATAMIENTO CON EL MISMO ESQUEMA

En este primer escenario, la eficacia del retratamiento ha sido investigado con Bortezomib e IMiDs

Retratamiento con Bortezomib: Dos estudios prospectivos basados en combinado con Dex ó MP (RETRIEVE y VISTA), logran unas respuesta objetivas del 40%, con duración del control de la enfermedad cerca del año en el 1^{er} estudio y una mediana de supervivencia de 30,2 m y SG a los 3 años del 97% en el VISTA (Petrucci et al, 2010, Mateos MV et al, 2010).

Retratamiento con IMiDs: es también factible aunque los estudios publicados incluyen un pequeño nº de pacientes y seguimientos cortos. En sub-análisis de los estudios pivotaes de Lenalidomida, la eficacia de RD no se vio afectada por la exposición de Talidomida previa. Por otro lado, también se pueden rescatar con retratamiento con Lenalidomida+ Dex con RG del 54% pacientes con Lenalidomida previa que lo discontinuaron por distintas razones (TASPE, toxicidad, cambio de tratamiento). Se objetivaron menos respuestas cuando se rescató con Talidomida (Madan et al, 2011). Se necesita más evidencia sobre la eficacia de Lenalidomida ó nuevos IMiDs (pomalidomida) en la recaída en pacientes tratados con Lenalidomida en 1ª línea.

TASPE en MMRR

El 2º TASPE debe considerarse en aquellos pacientes que recaen tras ≥18-24 meses después del 1^{er} TASPE (Bird et al, 2011; Palumbo et al, 2011; Blade et al, 2010). Mansi et al (1993) mostró que pacientes que recaen a los 20 meses de TASPE logran una RC del 55% y RP del 38% y una media de duración de remisión de 17 meses. Tres estudios retrospectivos demostraron estos resultados con prologadas duraciones de la respuesta después del primer

TASPE y estaban asociados con una mejoría del SLP y SG después del segundo TASPE (Mikhaet et al, 1993; Fenk et al, 2009; Chaldon et al, 2009).

2. RECAÍDA ANTES DE 1 AÑO (<SLP) → ESQUEMAS DISTINTOS A LA INDUCCIÓN. EL TRATAMIENTO DEBERÁ SER INDIVIDUALIZADO BASÁNDOSE EN LAS CARACTERÍSTICAS DE LA RECAÍDA (MEJOR 3 DROGAS Y/O AÑADIR A Ó CY)

- a. Si esquemas basados en Talidomida
→ Esquemas basados en Velcade: VD, V+Adria PLD, PAD, Cybordex
- b. Si esquemas basados en Bortezomib
→ Esquemas basados en Lenalidomida: Rd, RAD
→ Esquemas basados en Talidomida: TD, CTD, VTD, Tacydex
- c. Otras opciones: VRD, VTD-PACE

SEGÚN COMORBILIDADES:

- a. **Agresiva***vs **no agresiva****: Combinaciones de **3*** vs **2** drogas**
- b. Neuropatía periférica: Lenalidomida
- c. Insuficiencia renal: Bortezomib ó Lenalidomida ajustada a FR
- d. Trombosis venosa: Bortezomib
- e. Escasa reserva medular: Bortezomib ó Talidomida
- f. Distancia del Hospital: Lenalidomida ó Talidomida

SUBSIGUIENTES RECAÍDAS

- a. No candidato a tratamiento activo: ciclofosfamida + prednisona ó MP
- b. Candidato a tratamiento activo:
 - i. Drogas alternativas a la usadas
 - ii. Ensayos clínicos (drogas experimentales)

ALOTPH EN MMRR

Momento de indicación:

1. **En 1ª línea:** Pacientes jóvenes <55 años, ≤RP después de inducción + TASPE, citogenética adversa (alto riesgo)
2. **En 2ª línea:** Momento de la recaída < 18-24 meses (pacientes de alto riesgo). Mejor en 2ª RC: permite obtener una SLE en 25-50% de los pacientes y SG de más del 50% a los 5 años. Considerar también en casos de enfermedad agresiva (enfermedad extramedular, presentación agresiva: progresión tumoral rápida /ósea/pancitopenia severa) (Von de Donk et al, 2011)
3. **En > 2ª línea:** No diferir el aloTPH en pacientes considerados a trasplante ya que los resultados son peores.

Mejoras en los resultados del aloTPH:

Estado de la enfermedad: en RC, mejores resultados de supervivencia

Régimen de acondicionamiento: optimizar intensificación (ensayos con inclusión de Velcade)

Profilaxis de EICH y mantenimiento (evaluar nuevas drogas: Lenalidomida)

Deseable inclusión en ensayos clínicos

ESTRATEGIAS EN MIELOMAS REFRACTARIOS

Se plantean dos escenarios:

1. Refractarios con enfermedad progresiva a la inducción: se pueden beneficiar de TASPE y se debe de tener en cuenta dos opciones:

- **Infiltración medular masiva: Usar régimen de movilización tales como ESHAP**
- **Pacientes no frágiles (buena reserva medular, no toxicidad) usar una línea de rescate:**
 - g. **Si inducción con esquemas-tal→ esquemas-Bortezomib**
 - h. **Si no esquemas-tal→ VDT-PACE; CTD**
 - i. **Si neuropatía previa → esquemas-Lenalidomida**
 - j. **Esquemas-platino (ESHAP)→ Esquema movilizador junto con FEC-G**

2. No respondedor-no progresivo: esperar y si progresión →esquemas alternativos + TASPE
Deseable inclusión en ensayos clínicos: drogas experimentales

SITUACIONES ESPECIALES DE RECAIDA

RECAIDA EXTRAMEDULAR (EM)

Está asociada a un mal pronóstico. En los últimos años, se ha publicado más casos de EM en la recaída durante el tratamiento con Talidomida y tras TPH (auto y/o alo), pero tal vez debido a la prolongación de la supervivencia. El tratamiento de estos casos generalmente consiste en tratamiento sistémico asociado a radioterapia. La Talidomida tiene baja eficacia. En cambio los esquemas con Bortezomib son los más indicados. El trasplante autólogo revierte el mal pronóstico de la afectación extramedular y se debe realizar en los pacientes candidatos. Si es posible, considerar consolidar con aloTPH. En los casos de EM post-aloTPH, la ILD sólo ó en combinación con nuevos agentes es una alternativa eficaz. Hay limitada experiencia con regímenes con Lenalidomida.

RECAIDAS TRAS BORTEZOMIB Y LENALIDOMIDA

Estos pacientes tienen mal pronóstico con una SG de 6 meses (Kumar et al, 2012). Son pacientes candidatos a ser incluidos en ensayos clínicos. La adición de una nueva droga puede ser efectiva como ciclofosfamida a esquemas Rd ó doxorubicina a esquemas VD.

Otra aproximación es la selección de un esquema de drogas que no hayan recibido como etopósido, cisplatino, Ara-C y dex (EDAP) (Barlogie et al, 1983) ó dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP) (Lazzarino et al, 2001). Aunque son efectivos en MMRR, no hay datos en pacientes que hayan recibido los nuevos agentes.

Otras opciones activas son combinaciones con VTD: VTD-PACE (VTD+cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida, etopósido)

Los resultados de los estudios ya avanzados con los nuevos IMIDs (pomalidomida) y carfilzomib en pacientes bort-len-refractarios son prometedores

RECAIDAS EN PACIENTES CON ANOMALIAS CITOGENETICAS DE ALTO RIESGO

Escasos estudios con pequeños número de pacientes han evaluado el impacto de la citogenética en mieloma en recaída con resultados contradictorios. No hay estudios prospectivos con datos consolidados con series amplias a la hora de tomar una decisión en MMRR. En resumen, del(17p) permanece como un predictor fuertemente negativo en términos de supervivencia con esquemas con Bortezomib, Lenalidomida e, incluso, con aloTPH (Shilling G et al, 2010). Parece que Bortezomib puede vencer el impacto negativo de t(4;14) mientras existen datos contradictorios con respecto a Lenalidomida.

TRATAMIENTO CON NUEVAS DROGAS EN MMRR

Nuevos agentes de 2ª generación se están incorporando en el tratamiento de MMRR en estudios fase 1 y 2. Se resumen en la siguiente tabla:

INHIBIDORES PROTEOSOMA	BORTEZOMIB	CARFILZOMIB, MARIZOMIB, MLN-9708
IMIDs	TAL/LEN	POMALIDOMIDA
ALQUILANTES	MELFALAN	BENDAMUSTINA
NUEVAS DROGAS DIANA	AcMo AcMo	ELOTUZUMAB (Anti CS1) Otros AcMo (CD40, CD56,IL-6,CD138) INHIBIDORES DEACETILASA DE HISTONAS: PANOBINOSTAT VORINOSTAT INHIBIDORES AKT: PERIFOSINA INHIBIDORES mTOR: TEMSIROLIMUS, EVEROLIMUS INHIBIDORES DAC INHIBIDORES CDK

NUEVOS INHIBIDORES PROTEOSOMA: CARFILZOMIB

Se trata de un inhibidor *irreversible* del proteosoma a diferencia del Bortezomib. Los resultados de dos estudios pivotaes (PX-171-003 y 004) en pacientes tratados con Bortezomib ó Lenalidomida mostró una tasa de RG del 52% con una mediana de TTP cerca de un año a las dosis de 27 mg/m². Menos activo en pacientes Bort-refractarios. Toxicidad hematológica grado >3 entre 10-20%. Escasa neuropatía periférica (grado 3: 1.8%). Activo frente a t(4;14) pero no a del(17p) (Vij et al, ASH 2011). Se está investigando en MMRR combinaciones con Lenalidomida+ dexametasona (ensayo fase 3, ASPIRE: CRd vs RD) así como en MM de nuevo diagnóstico.

NUEVOS IMIDs: POMALIDOMIDA

Nuevo inmunomodulador con más potencia antiangiogénica, antiproliferativa y antiapoptótica. Actualmente, en desarrollo un ensayo fase 3 que compara pomalidomida + Dex vs Dex (Estudio CORE; MM-003)

Los resultados de los estudios fase 2 en pacientes refractarios a Bortezomib y Lenalidomida (n=35, mediana de líneas previas de 5) a dosis de 4 mg/d (1-21) suponen ≥RP 28% con una SG a los 6 meses del 67%. La dosis de 4 mgs mejor que 2 mgs. No incidencia de neuropatía grado >3 y TVP (3%) (Lacy et al, 2011).

BENDAMUSTINA

Varios estudios fase 2, con pequeño número de pacientes con SG superiores al 50%.en combinaciones con Bortezomib, Talidomida ó Lenalidomida.+ esteroides (ver tabla)

Dosis media de Bendamustina: 60-75 mg/m²

Combinaciones Bendamustina	Resultados	Referencia
Benda-Bort-Dex (n=40)	ORR: 72% (25% VGPR, 47%PR)	Hrusowsky et al. ASH 2007, abst. 4851
Benda-Bort-Dex (n=45)	ORR: 51% (15% CR, 6% VGPR, 30% PR)	Ludwig Het al. ASH 2011, abst. 2928
Benda-Bort-Pred (n=46)	ORR: 75% (15% nCR, 14% VGPR, 46% PR)	Pönisch et al. Lugano 2008
Benda-Len-Dex (n=26)	>RP: 63% (16% VGPR)	Lentzsch et al, ASH 2010, abst. 989
Benda-Thal-Pred (n=28)	ORR:86% 14% CR, 18% VGPR, 50% PR	Pönisch et al. BJH 2008; 143: 191-200

ANTICUERPOS MONICLONALES: ELOTUZUMAB (anti CS1)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CS1, una glicoproteína de superficie de la CP. **Muy prometedor con acción sinérgica con IMiDs**. En estudios fase 2, en 73 pacientes MMRR logra un \geq RP del 92% combinado con Lenalidomida y dexametasona con una PFS no alcanzada con mediana de seguimiento de 14 meses. Dosis de 10 mg/m² a 20 mg/m². Buena tolerancia (Lonial et al, ASH 2011). Ensayos en marcha combinado Talidomida y dexametasona.

INHIBIDORES DE ACETILASA DE HISTONAS: PANOBINOSTAT

Panobinostat (oral) en combinación con Bortezomib es activo en MMRR. Actualmente, ensayos en fase 2 combinado con dexametasona han sido publicados (PANORAMA-2) (Richardson et al, ASH 2011).

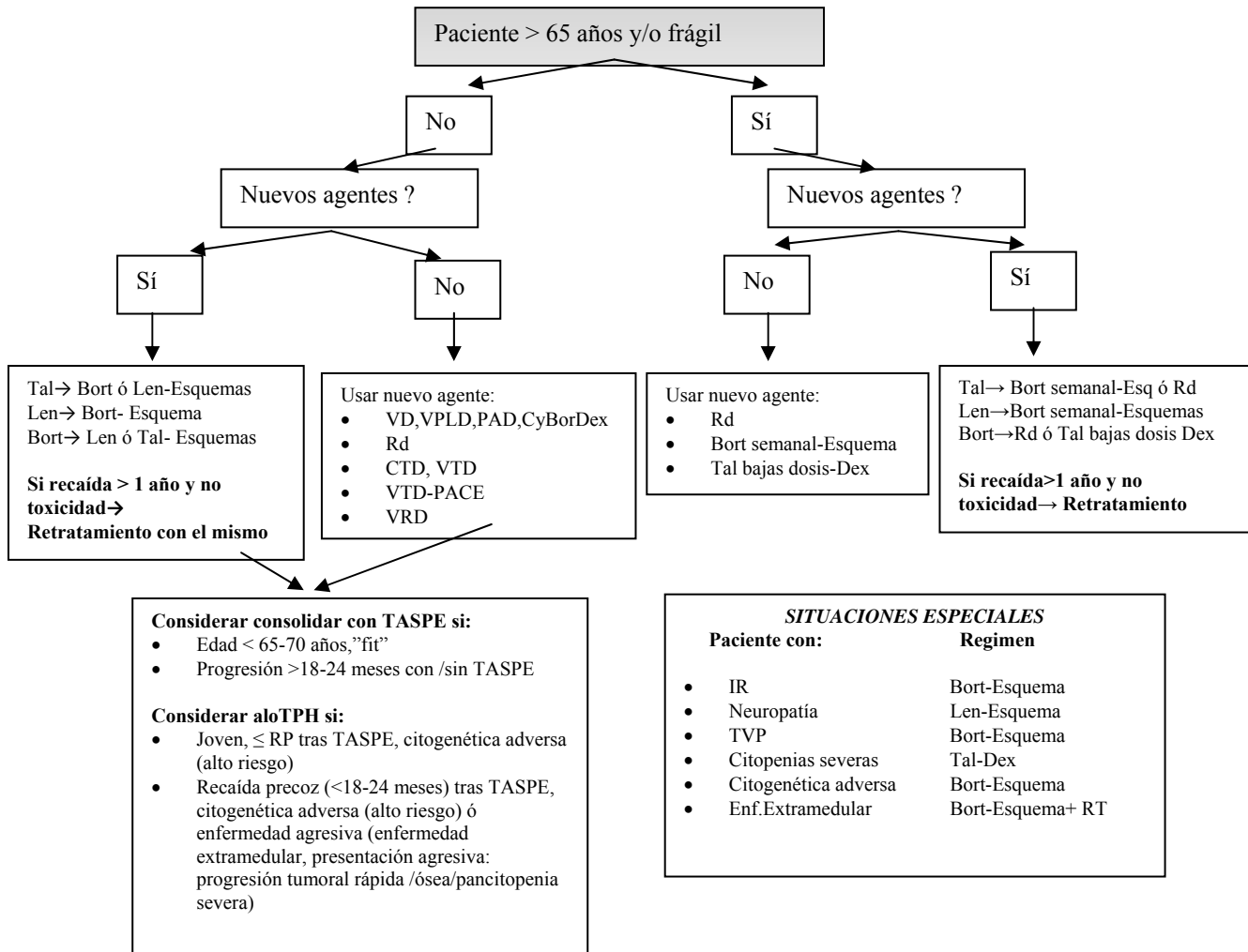
Dosis: P: 20 mg oral; Bortz: 1.3 mg/m² + Dex 20 mgs (8 ciclos). Pacientes: 55 Resultados: RG: 29% (RP: 25%, MBRP: 6%).

EAs: hematológicos grado 3-4 53%, neuropatía: 2%; fatiga: 16% y gastrointestinales (diarrea).

INHIBIDORES AKT: PERIFOSINA

Estudios en fase 1/2 combinando Perifosina con Bortezomib+dex ha mostrado actividad antimieloma con respuestas de hasta un 32% en pacientes bort-refractario con una TTP de de 5.7 meses (Richardson et al, ASH 2009: abst.1869). También tiene actividad en combinación con Lenalidomida (ensayos en curso).

PROPUESTA DE ALGORITMO EN MMRR*



Esquemas Bortezomib

VD: Velcade-Dex;

VPLD: Velcade+Adriamicina liposomal

PAD: Velcade+Adriamicina+Dex

CyBorDex: Ciclofosfamida+Velcade+Dex

VTD-PACE: Velcade+ Talidomida+dexametasona- cisplatino+adriamicina+ ciclofosfamida+etoposido

Esquemas Lenalidomida

Rd: Lenalidomida+Dex bajas dosis

Esquemas Talidomida

CTD: ciclofosfamida+Talidomida+Dex

Esquemas con Lenalidomida+ Bortezomib

VRD: Velcade+Lenalidomida+Dex

ANEXO SOBRE MANEJO DE LENALIDOMIDA

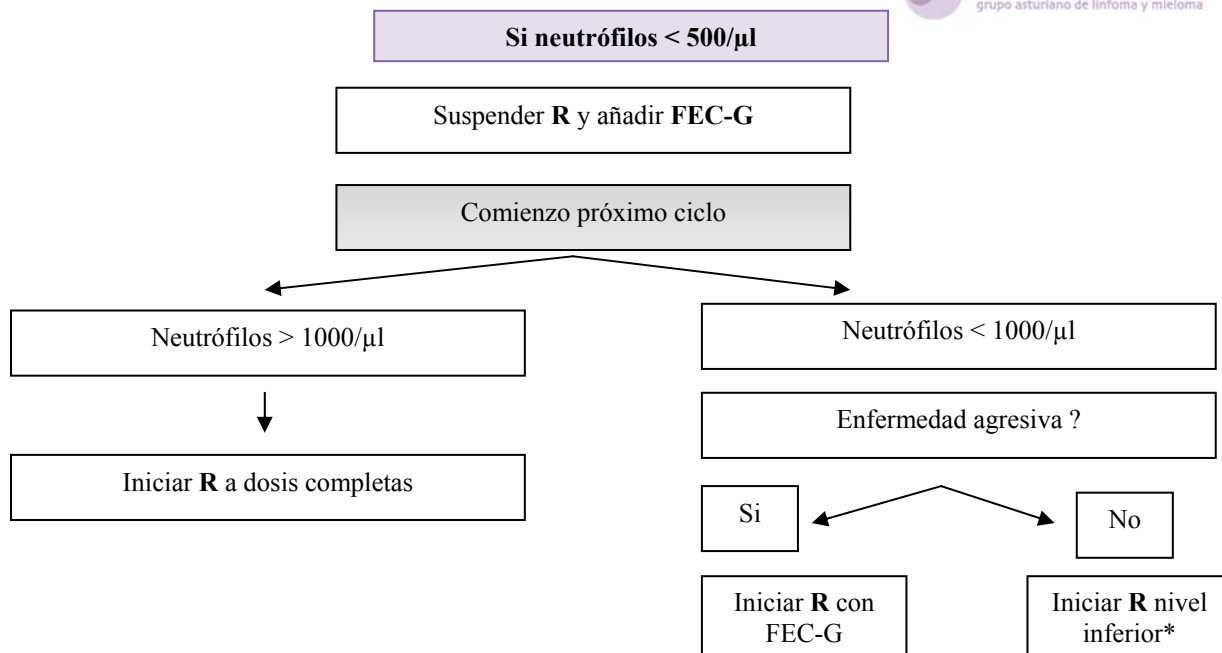
AJUSTE DE DOSIS SEGÚN FUNCION RENAL Y HEMOGRAMA

Función renal	Aclaramiento de creatinina en ml/min (ClCr)			
	Normal Cl Cr ≥50	IR moderada Cl Cr 30-50 ml/min	IR severa Cl Cr <30	IR terminal Cl Cr <30 (en diálisis)
Neutrófilos > 1000/μl Plaquetas > 50000/μl	Dosis de inicio de Lenalidomida			
Neutrófilos < 1000/μl Plaquetas < 50000/μl	25 mg/día	10 mg/día Subir a 15 mg/d tras 2 ciclos si no hay respuesta y la tolerancia es buena	15 mg en días alternos Subir a 10 mg/d tras 2 ciclos si la tolerancia es buena	5 mg/día El día de la diálisis la dosis se administra tras la sesión
	15 mg/día	15 mg en días alternos	5 mg/día	5 mg en días alternos
<p>Añadir soporte con G-CSF y/o transfusión de plaquetas a demanda; monitorizar con frecuencia</p> <p>Ajustar la dosis cada ciclo si se producen cambios en el aclaramiento de creatinina ó en el recuento de las células sanguíneas</p>				

AJUSTE DE DOSIS DEXAMETASONA SEGÚN EDAD

Edad	Dosis de Dexametasona
<65	40 mg/día, días 1-4 y 15-18 del ciclo de 28 días, durante los 4 primeros ciclos Continuar con 40 mg/día/semanal (días 1, 8, 15, 22 del ciclo)
65-75	40 mg/día/semanal (días 1, 8, 15, 22 del ciclo)
>75	20 mg/día/semanal (días 1, 8, 15, 22 del ciclo)

MANEJO DE NEUTROPENIA



MANEJO DE LA TROMBOPENIA

Si plaquetas < 30000/μl → interrumpir R
 Si plaquetas > 30000/μl → Comenzar con dosis de 25 mgs
 Por cada caída de plaquetas por <30000/μl: Interrumpir dosis y comenzar con un nivel inferior (15 mgs→10 mgs→5 mgs) Nunca dosis inferiores a 5 mgs.
 Interrumpir profilaxis antitrombótica con plaquetas si plaquetas < 50000/μl

MANEJO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA (ver anexo)

MANEJO DE OTROS EAs:

Erupción cutánea: si limitada→ antihistamínicos y esteroides tópicos
 Infección: profilaxis antibiótica durante 3 primeros ciclos
 Calambres musculares: suplementos de magnesio
 Fatiga: puede considerarse bajar dosis. Valorar: anemia, hipotiroidismo, infección y depresión
 Información sobre efectos teratógenos/embarazo (ver anexo)

*NIVELES DE AJUSTE DE LENALIDOMIDA

DOSIS DE INICIO	25 mgs
Nivel -1	15 mgs
Nivel -2	10 mgs
Nivel -3	5 mgs

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

CYBORDEX: Hay varios esquemas descritos
 (Kropff et al, Br J Haematol 2007)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Bortezomib	1,3 mgs/m ²	IV directa	3-5 s	1, 4, 8, 11*	c/3 semanas
		o SC		1,8,15,22**	c/5 semanas
Dexametasona	20 + 20mgs	po	en el día de Bort y día posterior		
Genoxal	50 mgs	po	continuo		

***Hasta 8 ciclos y continuar con **Hasta 3 ciclos**
Profilaxis contra pneumocystis carinii y antifúngico

(Davies et al, Haematologica 2007)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Bortezomib	1,3 mgs/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11	c/3 semanas
Dexametasona	20 + 20mgs	po	en el día de Bort y día posterior		
Genoxal	500 mgs	po		1,8,15	

***9 ciclos**

PAD (con adriamicina liposomal pegilada)

(Palumbo et al, Ann Oncol 2008)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Bortezomib	1,3 mgs/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11	c/4 semanas
Dexametasona	40 mgs	po		1-4	
Adriamicina liposomal pegilada	30 mgs/m ²	IV		1	

***Al menos 4 ciclos (hasta 6)**

BORTEZOMIB + ADRIAMICINA LIPOSOMAL PEGILADA

(Orlowski et al, JCO 2007)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS	CICLOS
Bortezomib	1,3 mgs/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11	c/3 semanas
Adriamicina liposomal pegilada	30 mgs/m ²	IV	1 hora	4	

***Hasta al menos 8 ciclos**

VTD-PACE

(Barlogie et al, Br J Haematol 2007)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	T INFUSIÓN	DÍAS
Bortezomib	1 mgs/m ²	IV directa ó SC	3-5 s	1, 4, 8, 11
Talidomida	200 mgs	Po		4-7
Dexametasona	40 mgs	Po		4-7
Platino	10 mgs/m ²	IV		4-7
Adriamicina	10 mgs/m ²	IV		4-7
Genoxal	400 mgs/m ²	IV		4-7
Etopósido	40 mgs/m ²	IV		4-7

OTROS ESQUEMAS

Esquemas de combinaciones con Talidomida (Tal-Dex, CTD, Tacydex, VTD) y Lenalidomida en anexo del documento de mielomas candidatos y no candidatos a trasplante.

BIBLIOGRAFIA

1. Alegre A, Oriol A, Duncan C et al. Efficacy, safety and quality of life of lenalidomide plus dexametasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leukemia and Lymphoma* 2012 (accepted for publication)
2. Avet-Loiseau et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexametasone. *Leukemia* 2010; 24: 623-28
3. Barlogie et la. EDAP in refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1514-7
4. Barlogie et al. Incorporating Bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007; 138; 176-185
5. Bird J, Owen R, D'Sa et al. (BCSH and UK Myeloma Forum) Guidelines for the diagnosed and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011: 154: 32-75
6. Blade J, Rosiñol L, Cibeira T et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115:3655-3663
7. Chaldon et al. Second autologous stem cell transplantation is effective salvage therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abst. 1229
8. Davies et al. The combination of cyclophosphamide, vecade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to Velcade alone and Velcade and dexamethasone. *Haematologica* 2007;92: 1149-50
9. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M et al. Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007; 357:2123-32
10. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M et al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011; 25: 749-760
11. Fenk et al. Reapplication of high doses chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation as salvage treatment for patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2009; 114: abst. 3418
12. Harousseau J, Dimopoulos MA, Stadtmauer E et al. Better quality of response to lenalidomide plus dexametasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2010; 95: 1738-44
13. Hrusovsky I and Heidtmann H. Combination Therapy of Bortezomib with Bendamustine in Elderly Patients with Advanced Multiple Myeloma. *Clinical Observation.. Blood* 2007; 110: abst. 4851.
14. Knop S, Gerecke C, Liebischh P et al. Lenalidomide, adriamycin and dexametasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study DSMM. *Blood* 2009; 113: 4137-43
15. Kropft M, Bisping G, Chuck E et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamthasone and continuos low dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 138: 330-2

16. Kumar SK et al. Blood 2008;111:2516–2520
17. Kumar SK et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and Bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia 2012; 26: 149-57
18. Lacy M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both Bortezomib and lenalidomide: comparison of dosing strategies in dual-refractory disease. Blood 2011; 118: 2970-75
19. Lazzarino M et al. DCEP is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. BMT 2001; 28: 935-939
20. Lentzsch, S O'Sullivan A, Kennedy R et al. Combination of Bendamustine, Lenalidomide, and Dexamethasone In Patients with Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Is Safe and Highly Effective: Results of a Phase I Clinical Trial Blood 2010; 116: abst. 989.
21. Lonial S, Jakubowiak A, Jagannath R et al, A Phase 2 Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood 2011; 118: abst. 303.
22. Ludwig H, Kasparu H, Linkesch W et al, Bortezomib-Bendamustine-Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) Shows Marked Efficacy and Is Well Tolerated, but Assessment of PNP Symptoms Shows Significant Discrepancies Between Patients and Physicians. Blood 2011; 118: abst.2928.
23. Madan S, Lacy M, Dispenzieri A et al. Efficacy of retreatment with IMiDs in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2011; 116: 1763-1765
24. Mansi H, Cunningham D, Viner C et al. Repeat administration of high dose melphalan in relapsed myeloma. Br J Cancer 1993; 88: 983-7
25. Mateos MV et al. VMP compared MP in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial J Clin Oncol 2010; 28:2259-2266
26. Mikhael JR, Zadeh S, Stewart AK et al. Second autologous stem cell transplant as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma. Blood 2009; 114; abst. 3418
27. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007;25: 3892-901.
28. Palumbo A, Gay F, Bringhen S et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol 2008; 19: 1160-5
29. Palumbo A and Anderson K. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011; 364: 1046-60
30. Petrucci T, Blau J, Corradini P et al. Efficacy and safety of retreatment with Bortezomib in patients with multiple myeloma: Interim results from RETRIEVE, a prospective International phase 2 Study. Haematologica 2010; 95(s2):152

31. Pönisch et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *Br J Haematol* 2008; 143: 191-200
32. Rajkumar SV et al. *Blood* 2011; 17: 4691-4995
33. Reece D et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexametasone: adeverse effect of deletion 17p13. *Blood* 2009; 114: 522-25
34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005; 352(24):2487-98
35. Richardson PG, Jagannath S, Jakubowiak, A. Phase II Trial of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone In Patients (pts) with Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM): Updated Efficacy and Safety Data After >2 Years of Follow-up. *Blood* 2010; abst .3049
36. Richardson Pg, Alsina M, Weber D et al. Phase II Study of the Pan-Deacetylase Inhibitor Panobinostat in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed and Bortezomib-Refractory Multiple Myeloma (PANORAMA 2) *Blood* 2011; 118: abst.814.
37. San Miguel JM, Dimopoulos MA, Stadtmauer E et al. Effects of lenalidomide and dexametasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide amd dexametasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11: 38-43
38. Schilling G, Hansen T, Shimoni A et al et al. Impact of genetic abnormalities on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 22: 1250-5
39. Stadtmauer E, Weber D, Niesvizky R et al. Lenalidomide in combination with dexametasone at first relapse in comparison with its use as late salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009; 82: 426-432
40. Van de Donk N, Lokhorst H, Dimopoulos MA et al. Treatment relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. *Cancer Treatment Reviews* 2011; 37: 265-88
41. Vij, Jonathan L. Kaufman et al , Final Results From the Bortezomib-naïve Group of PX-171-004, a Phase 2 Study of Single-Agent Carfilzomib in Patients with Relapsed and/or Refractory MM. *Blood* 2011;118: abst. 813
42. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007; 357(21):2133-42

ANEXO 1: ANEMIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. USO DE ERITROPOYETINA

ANEXO 2: GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD OSEA EN MIELOMA MÚLTIPLE

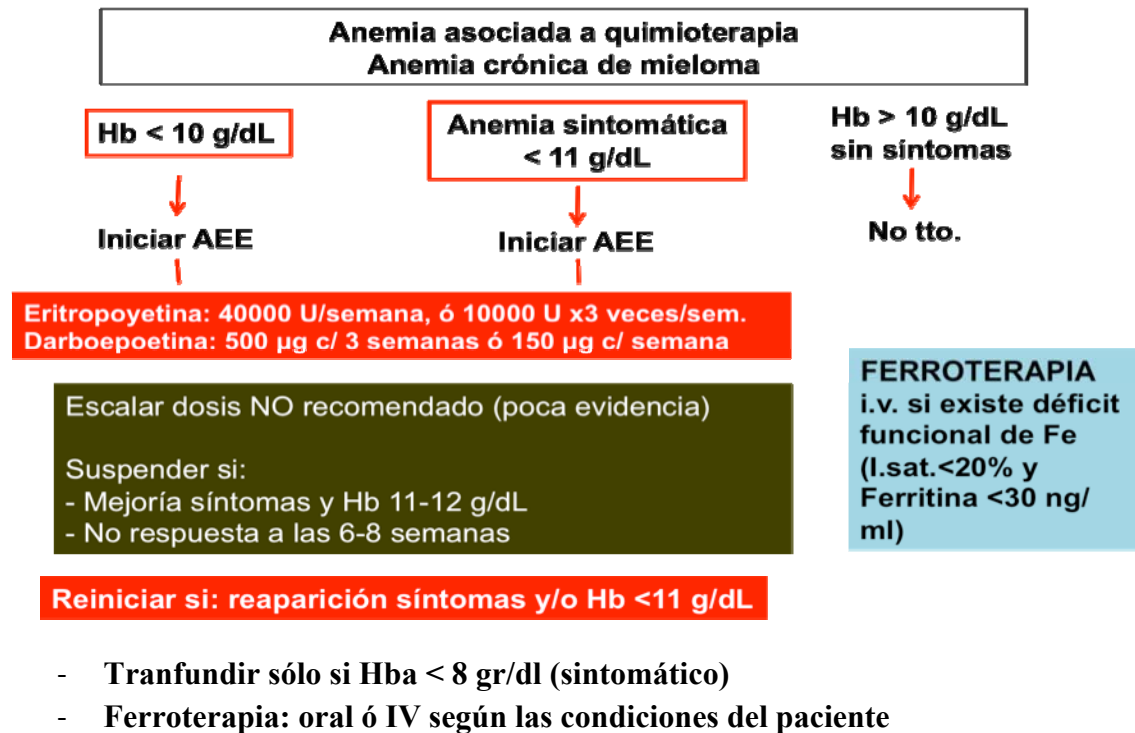
ANEXO 3. PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES Y VACUNAS EN MIELOMA MULTIPLE

ANEXO 4: MANEJO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN MIELOMA MULTIPLE

ANEXO 5: NEUROPATÍA EN MIELOMA MULTIPLE

ANEXO 1: ANEMIA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE. USO DE ERITROPOYETINA

Manejo de la Anemia con AEE



Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE)

	FDA	EMA	ASH/ASCO	NCCN	EORTC
Nivel de Hb para iniciar AEE	< 10 g/dl	≤ 10 g/dl	< 10 g/dl	≤ 11 g/dl o ≥ 2 g por debajo de nivel basal	≤ 11 g/dl
Hb diana	Nivel para evitar transfusión de hematíes	< 12 g/dl	Nivel mas bajo necesario para evitar transfusion Reducir dosis AEE si Hb ↑ > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas	No definido	12-13 g/dl
Tratamiento suplementario	No definido	No definido	Suplementos de Fe cuando indicado	Considerar Fe i.v. si I.sat <20% y Ferritina ≤ 800 ng/ml	Fe i.v. si deficit funcional Fe

ANEXO 2: GUÍA DE MANEJO DE ENFERMEDAD OSEA EN MIELOMA MÚLTIPLE

Indicaciones de bifosfonatos:

- En GMSI: Su uso no está claro. Tratar sólo si osteoporosis (según esquemas de osteoporosis).
- En MM asintomático: Según el riesgo, si es bajo o intermedio no está claro su indicación (sólo si osteoporosis). Si es de riesgo alto, tratar especialmente si RMN anormal.
- En plasmocitomas solitarios: No tratar si no hay evidencia de osteoporosis. Si son múltiples, **tratamiento convencional**.
- MM sintomático:
 - o Sin lesiones óseas: no claro tratar. En el estudio MRC IX demostró beneficio del ácido zoledrónico en pacientes sin lesiones óseas.
 - o Con osteopenia: se debe tratar.
 - o Con lesiones óseas: se debe tratar.

Tipo de bifosfonatos:

Recomendado el uso de bifosfonatos IV: Pamidronato (PAM) y Zoledronato (ZOL) (mayor supervivencia con zolendronato frente a bifosfonatos orales). Zolendronato es el único bifosfonato que ha mostrado incremento en la supervivencia en un ensayo randomizado. Además, ZOL ha mostrado mayor potencia tanto “in vivo” como “in vitro” y mejor control de la hipercalcemia.

- Mejor cumplimiento con administración intravenosa (PAM o ZOL). Se prefiere ZOL por su menor tiempo de infusión.
- Se administrará CLODRONATO en los casos en que se requiera la administración oral.
- Establecida la indicación, conviene iniciar la administración de los bisfosfonatos en las primeras etapas del tratamiento general del MM (Grado D).
- Debe ajustarse la dosis según el grado de función renal (Grado C).
- PAM y ZOL se deben administrar por vía intravenosa cada 4±1 semanas (Grado A).
- El tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con MM debe ser de dos años (Grado C).
- Está indicado reiniciar el tratamiento en el caso de que un paciente que ya no estaba recibiendo bisfosfonatos pero progresa y tiene enfermedad ósea (Grado D).

Recomendaciones según las diferentes guías:

	ASCO 2007	NCCN	Clinica Mayo	UKMR NMSG	EMN 2009	GEM 2009
Clodronato		ND		Si	Si	ND
Pamidronato	Si	ND	Si	Si	Si	Si
Zoledrónico	Si	ND		Si	Si	Si

Dosis:

Aclaramiento de Creatinina (ml/mto)	Zoledronato – Dosis recomendada	Pamidronato Dosis recomendada
>60	4 mgs	90 mgs/500 ml salino/2-4h
50-60	3.5 mgs	90 mgs/500 ml salino
40-49	3.3 mgs	90 mgs/500 ml salino
30-39	3 mgs	90 mgs/500 ml salino
<30	No pautar	No pautar

Duración:

La duración máxima es de 2 años. Continuar después de 2 años debe ser sometido a consideración del hematólogo valorando riesgo/beneficio. La incidencia de osteonecrosis de mandíbula en el ensayo MRC IX a 3,7 años con bifosfonatos fue muy baja. Los pacientes con altas dosis de dexametasona a largo plazo podrían necesitar bifosfonatos a largo plazo.

Monitorización:

Se recomienda realizar examen bucodental previo y una buena higiene dental disminuye la incidencia de osteonecrosis de mandíbula.

Interrumpir el tratamiento 90 días antes y después de un procedimiento dental invasivo. Interrogar mensualmente a los pacientes de los procedimientos dentales. Los que sean inevitables deberán afrontarse de forma conservadora. La suspensión temporal de los bifosfonatos debería ser considerada 3 meses antes ante un procedimiento invasivo y mantenerse hasta la cicatrización de la herida. El tratamiento inicial de la osteonecrosis debería incluir la suspensión del bifosfonato y su reiniciación debe ser individualizada y consensuada con Cirugía Maxilofacial.

Se debe realizar un control de la creatinina, electrolitos y de albúmina en orina antes de cada dosis de bifosfonato IV.

Interrumpir el tratamiento si aparece deterioro de la función renal o albuminuria. Se desaconseja el uso de bifosfonatos en IR grave, salvo en casos de hipercalcemia tumoral.

La radiología ósea ese el método estándar para evaluar la enfermedad ósea. Otras alternativas (TAC, RNM, PET) pueden ser útiles en casos concretos.

Uso de fármacos asociados.-

Suplementos de Vitamina D y Calcio oral (Calcium Sandoz Forte®; natecal D®) en pacientes con Zoledrónico . Previene la hipocalcemia. El 60% de los pacientes con MM son deficientes en vitamina D.

BIBLIOGRAFIA

1. Minter AR, Simpson H, Weiss BM, Landgren O. Bone disease from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma: pathogenesis, interventions, and future opportunities. *Semin Hematol.* 2011;48(1):55-65.
2. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia RV, Coleman M, Dimopoulos MA, Drake MT, Fonseca R, Harousseau JL, Joshua D, Lonial S, Niesvizky R, Palumbo A, Roodman GD, San Miguel JF, Singhal S, Weber DM, Zangari M, Wirtschafter E, Yellin O, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol.* 2010 Jul;150(1):28-38. Epub 2010 May 9.

3. Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA Advances in Imaging and the Management of Myeloma Bone Disease. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 11. [Epub ahead of print]
4. Jakob C, Zavrski I, Heider U, Bollow M, Schulz CO, Fleissner C, Eucker J, Michael R, Hamm B, Possinger K, Sezer O. Serum levels of carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen are elevated in patients with multiple myeloma showing skeletal manifestations in magneti resonance imaging but lacking lytic bone lesions in conventional radiography. *Clin Cancer Res*. 2003;9(8):3047-51.
5. Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, Heiss C, Neben K, Goldschmidt H, Kauczor HU, Weber Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems. *MA.Radiology*. 2010 Oct;257(1):195-204
6. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA, Durie BG; IMWG. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009 Sep;23(9):1545-56. Epub 2009 May 7.
7. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1989-99. Epub 2010 Dec 3.
8. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Glud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahl IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisløff F. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):973-82.
9. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P; European Myeloma Network. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of

an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1303-17. Epub 2009 May 22.

10. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orloffski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2464-72. Epub 2007 May 21.

11. Laroche M, Lemaire O, Attal M. Vitamin D deficiency does not alter biochemical markers of bone metabolism before or after autograft in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2010 Jul;85(1):65-7. Epub 2010 Feb 26.

ANEXO 3. PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES Y VACUNAS EN MIELOMA MULTIPLE

INDICACIONES de VACUNACION: PUNTOS CLAVE:

- Los pacientes con mieloma múltiple (MM) tienen defectos en la inmunidad humoral y tienen un incremento del riesgo de infección por organismos encapsulados, particularmente, del streptococcus pneumoniae.
- Los principios que se aplican a los pacientes inmunosuprimidos con cáncer se deben de aplicar también a los pacientes con MM.
- La respuesta a las vacunas es limitada pero conllevan una ventaja en cuanto a protección parcial. Se carecen de datos de beneficio clínico dentro de ensayos clínicos.
- Se deben usar vacunas inactivadas (neumococo, Influenzae, VHB) y se evitar vacunas vivas.
- La respuesta a las vacunas tras los agentes nuevos (bortezomib, lenalidomida) queda por determinar.
- La vacunación a personas cercanas con vacunas inactivadas esta fuertemente recomendada y se debe evitar contacto 4-6 semanas después de vacunación de los mismos con virus vivos
- Vacunar en viajes según esté indicado y debe ser individualizada
-

CUANDO DEBEMOS VACUNAR:

La vacunación debe ser PRECOZ incluso en fases de mieloma quiescente ó GMSI. En los pacientes que vayan a recibir tratamiento deben ser pautadas:

- Al menos 14 días previos al inicio del tratamiento o antes de la movilización de progenitores hematopoyéticos.
- 3-6 meses tras la quimioterapia ó 6-12 meses después de recibir altas dosis.
- La evaluación analítica de la respuesta a la vacunación es muy dudosa

Recomendaciones para pacientes con MM (VACUNAS INACTIVADAS) y personas cercanas

VACUNAS	INDIVIDUOS	DOSIS
BACTERIANAS		
Streptococcus pneumoniae	Todos	1 y repetir en 3 años
Haemophilus influenza conjugado tipo B	Todos	1
Menigococo conjujado	Alto riesgo -Anesplenia - Zonas endémicas	1
VIRALES		
Influenza (inactivada)	Todos	1 anual
Hepatitis B recombinante	Pacientes y contactos no inmunizados en alto riesgo por contactos HBsAg (+), viajes a zonas endémicas	3
Hepatitis A	Unicamente, viajes	2
Polio (inactivada)	Todos y contactos no inmunizados de alto riesgo	3

PROFILAXIS CON INMUNOGLOBULINAS IV

Los datos disponibles sobre el soporte con IgIV en MM son limitados. Es importante reconocer que no se ha demostrado que niveles de inmunoglobulinas séricas pueden proteger de infecciones y no existen datos que apoyen el efecto protector con los nuevos agentes ni tampoco el esquema óptimo ni la duración del tratamiento. Por tanto, su indicación en pacientes MM no está bien definida.

Pacientes candidatos.- las IgIV deberían estar reservadas para pacientes con hipogammaglobulinemias significativas quien, a pesar de la profilaxis infecciosa e inmunización, sufren de infecciones recurrentes serias. Su uso puede ser considerado para pacientes con pobre producción de anticuerpos especialmente a vacunas neumocócicas.

Dosis óptima.- No existen guías que especifiquen las dosis óptimas. El esquema ideal sería aquel que mantiene al paciente libre de infecciones graves. Algunos autores mantienen que se deben administrar las IgIV para mantener niveles de IgG (no envuelta) > 400 mg/dl, aunque esta aproximación no es realista para la mayoría de los pacientes con MM (MM IgG). Se debe evitar el excesivo uso por su elevado coste y sabiendo además que no hay datos disponibles en la actualidad de su efecto protector con los nuevos agentes.

Un estudio demostró que la dosis de 400 mg/kg cada 4 semanas previno de infecciones serias durante la fase plateau de mieloma aunque no se había pautado profilaxis antibiótica.

Vía de administración.- IV

Vía IV.- Es la vía más generalizada. La vida media de las IgIV es aproximadamente tres semanas en personas sanas pero es significativamente más corta en pacientes con fiebre e infección y particularmente en pacientes transplantados que varía entre 1 y 10 días. Son bien toleradas y la mayoría de las reacciones están relacionadas con la administración. Una complicación seria en pacientes con MM es es fracaso renal agudo especialmente en aquellos preparados con sucrosa. Los pacientes con deficiencia congénita de IgA debería recibir preparados depleccionados de IgA. La marca disponible más frecuente en nuestro medio - flebogamma®- contiene <50 µg/ml de IgA y sin sucrosa.

Premedicación.- 30 minutos antes de la administración de las IgIV: paracetamol 1 gramoIV+ polaramine 1 ampolla IV+ urbasón 40-60 mg IV.

Hidratación.- Suero salino 10-20 ml/kg. Importante en pacientes con hiperviscosidad y factores predisponentes de fracaso renal que incluyen IR preexistente, hipercalcemia, diabetes, edad > 65 años y nefrotóxicos concomitantes.

Monitorización.- Signos y síntomas, constantes vitales, creatinina, hemograma y TAD después de la primera dosis (chequear hemólisis) sobretodo en pacientes que reciben altas dosis de IgIV superior a dos días.

Ritmo de infusión.- Comenzar con un ritmo de 0,01 ml/kg/min con incremento progresivo del ritmo de infusión a los 15-30 minutos hasta un máximo de 0,08/kg/min. Si no hay problemas, se pueden acortar los intervalos de incrementos de infusión.

PROFILAXIS INFECCIOSA EN PACIENTES CON MM

Se debe evaluar el riesgo infeccioso:

- **Exposición a patógenos**
- **Comorbilidades**
- **Estado de inmunosupresión (edad, tratamiento previo, actividad de la enfermedad)**

Las disfunciones orgánicas que tiene lugar en el paciente con MM de alto riesgo para infección incluyen la presencia de enfermedad renal crónica (especialmente si el paciente está en diálisis) pero también es importante no olvidar la presencia de diabetes, EPOC, sobrecarga férrica, enfermedad hepática, etc.

A continuación, se muestra según las guías del Grupo Internacional de Mieloma (2011), los factores de riesgo y estrategias para la prevención de infecciones en pacientes con MM así como esquemas de tratamiento:

Factor de riesgo	Patogeno infección	Prevención/manejo
Relacionado con la enfermedad		
Hipogammaglobulinemia	Bacterias capsuladas, S aureus, Bacilos G-, sinusitis, otitis, meningitis	IVIGs, Antibioticos
Fallo renal	Varios	Prevencion de las condiciones que lo favorecen
Relacionadas con el tratamiento		
Inmunodeficiencia T favorecida por corticoides	Bacterias, Virus (CMV, HS, VZ, Influenza), Hongos (candidiasis mucosa); Neumonia por P Jirovecii; Micobacterias (Tuberculosis)	Control de la glucemia, inmunizaciones, profilaxis P jirovecii con TMP/SMX, candidas (clotrimazol, fluconazol, Influenza, HSV, VZV (aciclovir, valacyclovir o famciclovir), isoniazida exposicion o TBC previa,
Bortezomib	Herpes sobre todo HSV y VZ	Principios para el mieloma, corticodes, sobre todo HSV y VZV, vigilar lesiones cutaneas
Lenalidomida	Infecciones relacionadas con neutropenia.	Ajustar dosis para evitar neutropenia prolongada y uso de G-CSF.
Sobrecarga de hierro	Varias infecciones	EPO en lugar de trasfusiones, considerar quelar aunque no hay datos para recomendar uso rutinario
Osteonecrosis de mandíbula por difosfonatos	Bacterias orales (aerobias y anaerobias incluida actinomicosis)	Higiene oral, diagnóstico precoz (dolor, exposición ósea), evitar difosfonatos 3 meses antes y despues de la cirugía mayor dentaria
Neutropenia inducida por quimioterapia	G- y G+, hongos	Profilaxis antibiotica, G-CSF, altas dosis de CD34 despues de las altas dosis de melfalán
Relacionada con la exposición		
Historia de infección	Varios (hongos, virus, P jirovecii, TBC)	Profilaxis antibiótica, tratamiento anticipado
Exposición ambiental	Virus respiratorios, patogenos trasmitidos por agua o alimentos	Inmunizaciones, educación del pacientes y medidas de control de la trasmisión de la infección
Viaje a zonas endémicas	Varios incluido malaria y TBC	Consultar con especialista, recomendaciones especificas, patrones de resistencia, vacunaciones

Enfermedad	Profilaxis	Tratamiento
Bacteriana		
Neutropénicos	Fluorquinolona (FQ)	Antibiótico B lactámico antipseudomona
No neutropénicos	FQ; TMP/SMX 800-160 po diario, amoxicilina	Ab de amplio espectro (FQ; β-lactámicos) si no se uso FQ en profilaxis y neumonia: añadir FQ o macrólidos.
Colitis por clostridium difficile	Considerar metronidazol 500 mg (vo)/12 h solo si historia previa	Metronidazol 500 mg(vo)/12 h o vancomicina 125 mg (vo)/24 h; 2-4 semanas
TBC	Isoniazida 300 mg (vo)/24 h	Varios regimenes
Hongos		
Candidiasis orofaríngea	Cotrimozazol enjuagues 10 mg 5 veces/día; Fluconazol 100-200 mg (vo)/día	Fluconazol 200-400 mg (vo)/día 7-10 días
Pneumocystis jirovecii	TMP/SMX 160/800 po diario o dos días a la semana, pentamidina 300 mg en aerosol/mes, dapsona 100 mg (po)/día o atovacuona 1500 mg po diario	TMP/SMX 15 mg/Kg de TMP IV en infección severa; atovacuona 1500 mg diarios en infección leve a moderada; tratar 3 semanas y dar profilaxis secundaria
Virus		
Herpes simple (HSV)	Aciclovir 200-400 mg po dos o tres veces al día; valaciclovir 500 mg (po) tres veces al día o fanciclovir 500 mg (po) tres veces al día	7-14 días de aciclovir 250 mg/m ² (iv) dos veces al día o valaciclovir 1 gr (po) tres veces al día o fanciclovir
Herpes Zoster (VZV)	Aciclovir 400 mg po dos o tres veces al día; valaciclovir 500 mg (po) tres veces al día o fanciclovir 500 mg (po) tres veces al día	7-14 días de aciclovir 500 mg/m ² (iv) dos veces al día o valaciclovir 1 gr (po) tres veces al día o fanciclovir
CMV	Ganciclovir 5 mg/Kg (iv) dos veces al día o valganciclovir 900 mg (vo) dos veces al día o foscarnet 60 mg/Kg (iv) dos veces al día	14-21 días Ganciclovir 5 mg/Kg (iv) dos veces al día o valganciclovir 900 mg (vo) dos veces al día o foscarnet 90 mg/Kg (iv) dos veces al día
Influenza	Oseteltamivir 75 mg (vo)/día durante la duración de la epidemia, Zanamivir	Oseteltamivir 70 mg (vo) 5-7 días; Zanamivir

Nota: Los esquemas de profilaxis y tratamiento se adaptaran a las guías locales

CUIDADOS GENERALES EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

1. Mantener la higiene personal
2. Evitar exposición a ambientes de riesgo: personas con sintomatología respiratoria (fiebre, tos); lesiones cutáneas (herpes, varicela), conjuntivitis infecciosa, vacunación reciente con vacunas vivas (vacuna de la polio oral), viaje áreas endémicas, exposición a personas con TBC, hepatitis A, etc; vacunar a personas cercanas de la gripe.
3. Comida y agua.- Medidas generales como comidas cocinadas y frutas y hortalizas convenientemente lavadas.

4. Actividades recreativas.- Evitar piscinas públicas, actividades al aire libre (cuevas)
5. Cuidado con los animales domésticos!
6. Lugares de trabajo.- Evitar lugares de riesgo de exposición a patógenos.
7. Viajes a lugares endémicos.- Consultar a médicos especialistas para tomar las precauciones correspondientes. Dependerá del viaje se tomarán medidas individualizadas (por ej., USA: histoplasmosis; Latinoamérica: paracoccidiodomicosis; Sudeste asiático: peniciliosis); diarrea de viajero; malaria etc.

ANEXO 4: MANEJO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN MIELOMA MULTIPLE

La incidencia de enfermedad tromboembólica (ETE) se estima en más de 1/1000 anual en la población general y se incrementa en la población con cáncer. Mientras la introducción de nuevos agentes antimieloma ha mejorado considerablemente la eficacia de estos tratamientos en mieloma múltiple (MM), los IMiDs han incrementado el riesgo de ETE y, consecuentemente, su discontinuación y su beneficio clínico. Una adecuada profilaxis de ETE supondrá una optimización de los resultados de dicho beneficio clínico.

En 2011, el Grupo Internacional de Trabajo en MM ha consensuado unas recomendaciones con respecto al manejo de ETE con los nuevos agentes.

Las causa de ETE es multifactorial, siendo fundamental la consideración de los siguientes factores:

- INDIVIDUALES
 - o Obesidad
 - o Edad (> 5/1000 en >65 años)
 - o Historia anterior de trombosis venosa profunda y/o Trombofilia (factor V Leiden, G20210A, Proteína C ó S, AT-III, etc)
 - o Catéteres centrales
- RELACIONADOS CON EL PACIENTE
 - o Diabetes
 - o IRC
 - o Infecciones concomitantes
 - o Enfermedades cardíacas
 - o Inmovilización
 - o Neoplasias concomitantes
- RELACIONADOS CON MM:
 - o Diagnóstico con alta carga tumoral, hiperviscosidad
 - o Relacionados al tratamiento: Altas dosis de dexametasona, doxorubicina, ciclofosfamida ó combinaciones
- TRAUMATISMOS
- INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS (vertebroplastias, cifoplastias, etc)
- EPO

La presencia simultánea de uno ó más factores de riesgo incrementará exponencialmente el riesgo de ETE.

De forma general, se dividirán en dos categorías: **RIESGO ESTÁNDAR Y ALTO RIESGO**

ALTO RIESGO	RIESGO ESTANDAR
Al menos un factor de riesgo	Ningún factor de riesgo o diferentes a los anteriores
Historia de TVP ó trombofilia	
Enfermedades cardíacas	
Inmovilización prolongada	
Intervenciones quirúrgicas mayores ò traumatismos	

En cuanto a la incidencia de TVP en pacientes tratados con MM con los diferentes regímenes se puede concluir que:

- **IMiDs: Talidomida(T)/Lenalidomida:**
 - o En monoterapia **NO** aumenta el riesgo de ETE
 - o **SI** aumenta su asociación con dexametasona, alquilantes ó antraciclinas
 - o No claro en mantenimiento
- **Bortezomib:**
 - o Monoterapia: **NO** aumenta el riesgo de ETE
 - o Combinación: **NO** aumenta en riesgo de ETE y parece tener un papel protector en asociación con IMiDs

La incidencia de ETE sin y con profilaxis en MM de novo como en recaídas se muestra en las tablas a continuación confirmando la importancia de hacer una adecuada profilaxis de ETE

Incidencia de ETE en MM sin profilaxis

Tratamiento	Incidencia nuevos MM (%)	Incidencia en MM recaída %
MP	2-8	-
Dexametasona	3	-
Talidomida	4	2-3
- Dexametasona	12-20	11
- MP	10-34	58
- Doxorubicina	11	7-8
Lenalidomida		
- AD dexametasona	28	11-15
- BD dexametasona	12	-
- Ciclofosfamida	-	14
Tratamiento	Incidencia nuevos MM (%)	Incidencia en MM recaída %
Bortezomib		
- MP	1-5	0
- Dexametasona	0	1
- TD	3	-

Incidencia de ETE en MM con profilaxis

Tratamiento	Incidencia de ETE (%)			
	AAS	HBPM	ACOS(BD)	ACOS(AD)
Talidomida				
- Dexametasona	7		13-25	8
- MP	18	3-5	14-31	8
- Con antraciclinas		5-24		
Lenalidomida				
- Dexametasona	3-14	2		
- Con antraciclinas	6-9			

ACOS: anticoagulantes orales; BD: bajas dosis; AD: altas dosis; MP: melfalán-prednisona

Profilaxis en mantenimiento.-

Los datos disponibles son limitados. Aunque algunos casos tardíos de ETE podrían ocurrir, no hay evidencia científica clara para concluir si se deben tratar o no.

El uso de AAS ofrece una baja incidencia de ETE (2%) en el estudio de MPR-R. En un estudio francés con VTD, la incidencia fue también baja.

Profilaxis con dicumarínicos: en investigación

Profilaxis en pacientes con riesgo estándar

- AAS (100 mg/d) durante 4-6 meses

Profilaxis en pacientes de alto riesgo:

- HBPM (equivalente a enoxaparina 40 mg/d sc durante los 4-6 primeros meses)
- Posteriormente, considerar AAS para reducir los eventos tromboembólicos tardíos

Profilaxis antitrombótica según cifra plaquetaria:

- < 50000/ μ l: suspender AAS y reducir a la mitad las HBPM
- < 20000/ μ l: suspender HBPM

LOS ESQUEMAS DE PROFILAXIS RECOMENDADOS SON:

- HBPM ó AAS 100 mg/d durante al menos 4-6 meses
- Con los datos disponibles actualmente de incidencia de ETE y el momento de presentación, la profilaxis antitrombótica durante 6 meses parecen ser suficientes y, en pacientes de alto riesgo, más tiempo de profilaxis estaría indicado.

Consideraciones de Manejo de ETE bajo tratamiento con Lenalidomida-Dexametasona (Dimopoulos MA et al. Leukemia, 2011):

- Se debe discontinuar el tratamiento con Lena hasta la estabilización del cuadro trombótico ó continuar tratamiento con Lendex comenzando el siguiente tratamiento específico:
 - o Si AAS como profilaxis → HBPM a dosis terapéuticas y ACOS x 6 meses
 - o SI HBPM como profilaxis → HBPM a dosis terapéuticas y ACOS x 6 meses
 - o Si plaquetas < 50000/ μ l → Reducir dosis de HBPM y/o soporte transfusional si se continúa con lenalidomida evaluando riesgo/beneficio clínico

Cuándo suspender el tratamiento antitrombótico?

- Ultrasonidos: recanalización del sistema venoso
- D-Dímeros (DD): niveles persistentemente bajos. Pacientes con niveles de DD inicialmente elevados que pasen de normal a anormales se beneficiarían de anticoagulación prolongada

ANEXO 5: NEUROPATÍA EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

La neuropatía periférica inducida por el tratamiento del MM es una complicación frecuente y grave, que limita la calidad de vida del paciente y puede condicionar cambios en el tratamiento.

Es fundamental la prevención y diagnóstico precoz de esta complicación, para realizar precozmente ajustes de dosis. Para modificaciones de dosis de tratamiento con bortezomib y talidomida ver documento de Tratamiento de 1ª línea en pacientes candidatos a trasplante.

Existen diferentes escalas para medir el grado de afectación que presenta el paciente. La más utilizada es la escala NCI CTCAE (National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0)

Neuropatía	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Neuropatía periférica sensitiva	Asintomático, pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia	Síntomas moderados, limitación para actividades instrumentales de la vida diaria	Síntomas graves, limitación del autocuidado	Síntomas graves, compromete la vida del paciente Requiere intervención urgente	Muerte
Neuropatía periférica motora	Asintomático, alteraciones en exploración física o pruebas diagnósticas	Síntomas moderados, limitan actividades instrumentales de la vida diaria	Síntomas graves, limitación de autocuidado	Síntomas graves, compromete la vida del paciente Requiere intervención urgente	Muerte
Dolor neuropático	Leve	Dolor moderado, limitación de actividades instrumentales de la vida diaria	Dolor severo, limitación de autocuidado		

Actividades instrumentales de la vida diaria se refiere a: cocinar, hacer compras, utilizar el teléfono, etc. Autocuidado se refiere a: aseo, vestirse, comer, ir al baño, toma de medicación.

Existen tratamientos preventivos para evitar el desarrollo de neuropatía periférica. Aunque la mayoría no han sido probados en estudios bien diseñados:

Suplementos	Dosificación
Complejo vitamínico: B1, B6, B12, ácido fólico	B6 aprox 50 mg diarios, máximo 100 mg diarios. Ácido fólico 1 mg diario
Vitamina E	400 UI diario
Vitamina D	400 – 800 UI diario
Magnesio	400 – 500 mg diario, vigilancia de niveles séricos. Puede provocar diarrea.
Potasio	Recomendar alimentos ricos en potasio (plátanos, naranjas, patatas)
Tónica	Beber un vaso diario o cuando el paciente tenga calambres
L-acetil-carnitina	500 mg dos veces al día, con las comidas, hasta 200 mg diarios
Ácido alfa-lipoico	300 –100 mg diarios
Glutamina	1 g, hasta 3 veces al día con las comidas

Una vez que la neuropatía está instaurada debe instaurarse tratamiento sintomático según las siguientes recomendaciones:

Tratamiento de 1ª línea: se debe comenzar el tratamiento con una de las tres opciones y asociar las tres en función de la respuesta

- Gabapentina: dosis inicial 300 mg (vo)/ 8 horas. Se puede aumentar hasta un máximo de 1200 mg (vo)/ 8h
 - Como alternativa: pregabalina: dosis inicial 150 mg /24 h, se puede aumentar a 300 mg a la semana hasta un máximo de 600 mg diarios.
- Nortriptilina: 25 mg (vo) de noche. Puede aumentarse a 50 mg a las 2 semanas de tratamiento y posteriormente aumentar 25 mg más al mes hasta un máximo de 100 mg/24 horas
- Duloxetina: 20 – 60 mg (vo)/24 horas

Si el tratamiento anterior no es efectivo: asociar opioides

- Tramadol
- Fentanilo, oxicodona, hidromorfona

Otros tratamientos que podemos emplear:

- Otros antiépilépticos: carbamazepina
- Ketamina
- Lidocaína o capsaicina: administración tópica. Poco eficaz, utilizar si afectación localizada en zona poco extensa

BIBLIOGRAFIA

1. Richardson PG, Delforge M, Beksac M et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma; *Leukemia* (2011), 1-13
2. Frederick H. Hausheer, Richard L. Schilsky, Stacey Bain et al. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, *Semin Oncol* 2006; 33:15-49.
3. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, and Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*. 2010; 95:311-319.
4. Michel Delforge, Joan Bladé, Meletios A Dimopoulos, Thierry Facon, Martin Kropff , Heinz Ludwig, Antonio Palumbo, Philip Van Damme, Jesús F San-Miguel, Pieter Sonneveld .Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1086–95.
5. Paul G. Richardson, Jacob P. Laubach, Robert L. Schlossman, Constantine Mitsiades and Kenneth Anderson Complications of Multiple Myeloma Therapy, Part 1: Risk Reduction and Management of Peripheral Neuropathy and Asthenia. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:S-4-S-12