Guía de Mieloma Múltiple

Grupo Español de Mieloma

Con el aval científico de:

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

PETHEMA

PETHEMA GEM GRUPO ESPAÑOL DE MIELOMA

Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Pasaje Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
http://www.luzan5.es

Título original: Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma

©2021, los autores

ISBN: 978-84-18420-91-7.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Guía de Mieloma Múltiple

Grupo Español de Mieloma

ÍNDICE

SIGLAS 1

1. AUTORES 5

2. INTRODUCCIÓN 7

3. MIELOMA DE NUEVO DIAGNÓSTICO 8

3.1. MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO 8

3.1.1. Pacientes candidatos a trasplante 9

3.1.1.1. Criterios para considerar a un paciente como candidato a trasplante autólogo 9

3.1.1.2. Tratamiento de inducción 10

3.1.1.2.1. ¿Cuál es el mejor tratamiento de inducción previo a un trasplante? 10

3.1.1.2.2. ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento de inducción pretrasplante? 11

3.1.1.3. Trasplante autólogo 12

3.1.1.3.1. ¿En qué momento recoger células progenitoras? Cantidad recomendada y cantidad mínima de progenitores para realizar el trasplante 12

3.1.1.3.2. Regímenes de acondicionamiento 13

3.1.1.3.3. ¿Cuándo se puede recomendar el doble trasplante autólogo (trasplante en tándem)? 13

3.1.1.4. Tratamiento postrasplante 13

3.1.1.4.1. Papel de la consolidación. ¿Debe realizarse de forma sistemática? ¿Esquema? ¿Duración? 13

3.1.1.4.2. Terapias de mantenimiento 14

3.1.2. Pacientes no candidatos a trasplante 17

3.1.2.1. Evaluación del paciente no candidato a trasplante. ¿Utilidad de las escalas de fragilidad? ¿Cuál usar? 17

3.1.2.2. Opciones de tratamiento disponibles. ¿Cuál es la duración recomendada? Dosis y posología recomendadas de los diferentes fármacos 19

3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS 22

3.2.1. Pruebas de laboratorio necesarias en el diagnóstico inicial 22
3.2.2. Pruebas de laboratorio necesarias en el seguimiento 23
3.2.3. Pruebas de laboratorio necesarias ante la sospecha de progresión 24
3.2.4. ¿Qué estudios citogenéticos deben realizarse? 24
3.2.4.1. Estudios citogenéticos al diagnóstico 24
3.2.4.2. Significado pronóstico 24
3.2.4.3. Estudios citogenéticos recomendados en otros momentos evolutivos 25
3.2.5. Pruebas de imagen recomendadas 25
3.1.5.1. Para evaluar las lesiones osteolíticas 25
3.1.5.2. Para evaluar la enfermedad medular 26
3.2.6. ¿Qué sistema de estadiaje aplicar? 27

BIBLIOGRAFÍA 29

4. MIELOMA EN RECAÍDA 33

4.1. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA 33

4.1.1. Revisión de la evidencia en primera recaída 33
4.1.1.1. Progresión del paciente no expuesto o sensible a lenalidomida 34
4.1.1.2. Paciente en progresión durante el tratamiento con lenalidomida 34
4.1.1.3. Progresión resistente a daratumumab en pacientes no expuestos a lenalidomida 36
4.1.2. Tratamiento de segunda recaída y posteriores 36
4.1.2.1. Pomalidomida-dexametasona y combinaciones 37
4.1.2.2. Daratumumab monoterapia 38
4.1.2.3. Terapia dirigida frente a BCMA 38
4.1.2.4. Selinexor 38

BIBLIOGRAFÍA 40

5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA. CRITERIOS RECOMENDADOS 41

5.1. ¿CÓMO Y CUÁNDO EVALUAR LA RESPUESTA? 41

5.2. ¿QUÉ CRITERIOS Y PARÁMETROS UTILIZAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL PARA MEDIR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO? 43

5.3. PAPEL DE LA DETERMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL. TÉCNICAS DISPONIBLES 45

BIBLIOGRAFÍA 48

6. SITUACIONES ESPECIALES 49

6.1. RECOMENDACIONES DE MANEJO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL. CRITERIOS DE RESPUESTA 49

6.1.1. Generalidades 49
6.1.2. Fracaso renal agudo o subagudo 50
6.1.3. Enfermedad renal crónica 51
6.1.4. Albuminuria o síndrome nefrótico 53
6.1.5. Alteraciones hidroelectrolíticas 54

6.2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON PLASMOCITOMA SOLITARIO, ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR Y DEL PACIENTE CON LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS 54

6.2.1. Plasmocitoma solitario 54
6.2.1.1. Plasmocitoma óseo solitario 55
6.2.1.2. Plasmocitoma extramedular solitario 56
6.2.2. Leucemia de células plasmáticas 57
6.2.3. Enfermedad extramedular 58

BIBLIOGRAFÍA 60

7. TRATAMIENTOS DE SOPORTE 62

7.1. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS, BISFOSFONATOS, PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA 62

BIBLIOGRAFÍA 68

8. COMBINACIONES AÚN NO DISPONIBLES Y NUEVAS TERAPIAS 69

8.1. FÁRMACOS EN DESARROLLO 69

8.2. INMUNOTERAPIA 70

8.2.1. Anticuerpos biespecíficos 70
8.2.2. Células CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) 70

BIBLIOGRAFÍA 71

9. ANEXO. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO 72

SIGLAS

aACs anomalías cromosómicas.
AcMo anticuerpo(s) monoclonal(es).
AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AINE antiinflamatorio no esteroideo.
AIVD actividades instrumentales de la vida diaria.
AKIN **(escala)** *Acute Kidney Injury Network.*
AMO aspirado de médula ósea.
AP antecedentes personales.
ASCO *American Society of Clinical Oncology.*
ASH *American Society of Hematology.*
AVD actividades de la vida diaria.
BCMA *(B cell maturation antigen)* antígeno de maduración del linfocito B.
BF bifosfonato(s).
BiTES *(bispecific T-cell engagers)* enlazadorer biespecíficos de células T.
BJ Bence Jones.
BUMEL Busulfán, melfalán.
Ca Calcio.
CAR-T *(chimeric antigenic receptor T-cell)* linfocito T con receptores antigénicos quiméricos.
CELMoD *(Cereblon E·ligase modulator)* Cereblon modulador E·ligasa.
CIBMTR Center for International Blood and Marrow Transplant Research.
CKD-EPI *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.*
CLL cadena(s) ligera(s) libre(s).
CLLs cadena(s) ligera(s) libre(s) en suero.
CM componente monoclonal.
CMF citometría de flujo.
CMo componente monoclonal en orina.
CMs componente monoclonal en suero.
CMV citomegalovirus.
CNA *(copy number alterations)* alteraciones en el número de copias.
CP célula(s) plasmática(s).

CRAB *(hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)* hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas.
CTC célula(s) tumoral(es) circulante(s).
CyBorD ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona.
Dara-Kd daratumumab, carfilzomib, dexametasona.
Dara-Rd daratumumab, lenalidomida, dexametasona.
Dara-Vd daratumumab, bortezomib, dexametasona.
Dara-VMP daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona.
Dara-VP daratumumab, bortezomib, prednisona.
Dara-VTD daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona.
DCP discrasia de células plasmáticas.
DNA *(deoxyribonucleic acid)* ácido desoxirribonucleico.
ECOG Eastern Cooperative Oncology Group.
EE enfermedad extramedular.
EF electroforesis.
EFo electroforesis en orina.
EFs electroforesis en suero.
EloPd elotuzumab, pomalidomida, dexametasona.
EloRD elotuzumab, lenalidomida, dexametasona.
EMR enfermedad mínima residual.
ERC enfermedad renal crónica.
FDA Food and Drug Administration.
FDG fluorodesoxiglucosa.
FG filtración glomerular.
FGe filtración glomerular estimada.
FISH *(fluorescent in situ hybridization)* hibridación fluorescente *in situ*.
FRA fracaso renal agudo.
GAH *Geriatric Assesment in Hematology.*
G-CSF *(granulocyte-colony stimulating factor)* factor estimulante de las colonias de granulocitos.
GEM Grupo Español de Mieloma.
GM gammapatía monoclonal.
Hb Hemoglobina.
HCO-HD *(high cut-off hemodialysis)* hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad.
HR *(hazard ratio)* cociente de riesgos instantáneos.
IC intervalo de confianza.
i.v. intravenoso.
IF inmunofijación.
Ig inmunoglobulina.
IGH *(immunoglobulin heavy chain)* cadena pesada de las inmunoglobulinas.
IMC índice de masa corporal.
IMiD fármaco(s) inmunomodulador(es).
IMWG International Myeloma Working Group.
IP inhibidor(es) de proteasoma.
IR insuficiencia renal.
Isa-Kd isatuximab, carfilzomib, dexametasona.

Isa-Pd isatuximab, pomalidomida, dexametasona.
ISS *International Staging System.*
IxaRd ixazomib, lenalidomida, dexametasona.
Kd carfilzomib, dexametasona.
KRD carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.
KTD carfilzomib, talidomida, dexametasona.
LCP leucemia de células plasmáticas.
LDH lactato-deshidrogenasa.
MDRD modification of diet in renal disease.
MBRP muy buena respuesta parcial.
mcMMAF *(maleimidocaproyl monomethylauristatin F)* maleimidocaproil monometil auristatina F.
MMSE *Mini Mental State Examination.*
MO médula ósea.
MP melfalán, prednisona.
MPT melfalán, prednisona, talidomida.
NA no alcanzado.
NGF *(next generation flow)* citometría de flujo de nueva generación.
NGS *(next generation sequencing)* secuenciación de nueva generación.
NPC nefropatía por cilindros.
NR no reportado.
ONM osteonecrosis mandibular.
PAAF punción-aspiración con aguja fina.
PAD bortezomib, vincristina, dexametasona.
Pd pomalidomida, dexametasona.
PDC peptide drug conjugate.
PES plasmocitoma extramedular solitario.
PETHEMA Programa Español de Tratamientos en Hematología.
PET-TC *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)-tomografía computarizada.
POS plasmocitoma óseo solitario.
PS plasmocitoma solitario.
PTH hiperparatiroidismo.
PVd pomalidomida, bortezomib, dexametasona.
RAN recuento absoluto de neutrófilos.
RANKL *(receptor activator of nuclear factor-κB ligand)* ligando del receptor activador del factor nuclear κ B.
RC respuesta completa.
Rd lenalidomida, dexametasona.
RIFLE (escala) *risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease.*
R-ISS *(revised International Staging System)* ISS revisado.
R-MCI *Revised Myeloma Comorbidity Index.*
RM resonancia magnética.
RNA *(ribonucleic acid)* ácido ribonucleico.
RP respuesta parcial.
RT radioterapia.
SARS-COV-2 Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

s.c subcutáneo.
SEHH Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.
SG supervivencia global.
SLP supervivencia libre de progresión.
SNC sistema nervioso central.
SNS Servicio Nacional de Salud.
SPM *(second primary neoplasms)* segundas neoplasias malignas primarias.
TC tomografía computarizada.
TAPH trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
TD talidomida, dexametasona.
TFG tasa de filtración glomerular.
TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos.
TQ tratamiento quirúrgico.
TRG tasa de respuestas globales.
VAD vincristina, doxorrubicina, dexametasona.
VCD bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona.
VD bortezomib, dexametasona.
VEB virus Epstein Barr.
VHB virus hepatitis B.
VHC virus hepatitis C.
VHS virus herpes simple.
VIH virus de la inmunodeficiencia humana.
VMP bortezomib, melfalán, prednisona.
VP bortezomib, prednisona.
VRD bortezomib, lenalidomida, dexametasona.
VRS virus respiratorio sincitial.
VTD bortezomib, talidomida, dexametasona.
VVZ virus varicela zóster.
XPO-1 exportina nuclear.
β2m beta-2 microglobulina.

1 AUTORES

COORDINADORES

Dr. Javier de la Rubia
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Fe. Valencia
Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina y Odontología
Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Dra. María Victoria Mateos
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
Centro de Investigación del Cáncer

Dr. Joan Bladé
Servicio de Hematología
Hospital Clinic de Barcelona
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

Dr. Juan José Lahuerta
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria (i+12)

Dr. Jesús San Miguel
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona

AUTORES

Dra. Beatriz Aguado
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Dr. Adrián Alegre
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid
Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

Dra. María Jesús Blanchard
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Teresa Cedena
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
Instituto de Investigación Sanitaria (i+12)

Dra. María José Cejalvo
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Dr. Felipe De Arriba
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia
Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB -Arrixaca). El Palmar. Murcia
Universidad de Murcia

Dra. Cristina Encinas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid

Dr. Fernando Escalante
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Complejo Asistencial Universitario de León

Dra. Mercedes Gironella Mesa
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona

Dra. Esther González García
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón
Fundación para la Investigación e Innovación Biosantiaria de Asturias (FINBA)
Instituto de Oncología de Asturias (IUOPA)
Facultad de Enfermería de Gijón. Universidad de Oviedo

Dra. Ana Pilar González Rodríguez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
Fundación para la Investigación e Innovación Biosantiaria de Asturias (FINBA)
Instituto de Oncología de Asturias (IUOPA)
Facultad de Medicina de Oviedo. Universidad de Oviedo

Dra. Norma Gutiérrez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Dr. Miguel Teodoro Hernández
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

Dr. Joaquín Martínez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).
Instituto de Investigación Sanitaria (i+12)
Universidad Complutense de Madrid
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Dr. Enrique María Ocio
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Dr. Albert Oriol
Servicio de Hematología
Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Dr. Bruno Paiva
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona

Dra. Noemi Puig
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Dr. Rafael Ríos Tamayo
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

Dra. Paula Rodríguez Otero
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona

Dra. Laura Rosiñol
Servicio de Hematología
Hospital Clinic de Barcelona
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Barcelona
Universidad de Barcelona

2 INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad hematológica maligna en orden de frecuencia en nuestro medio[1]. Cada año en España se diagnostican en torno a 2.500-3.000 casos nuevos[2]. Ya a finales de los años 90, y fundamentalmente a lo largo del presente siglo, se han producido avances importantes en el conocimiento de la biología de la enfermedad, lo que ha propiciado el desarrollo de nuevas clases de fármacos. Todo ello ha contribuido a mejorar la supervivencia global (SG) de los pacientes con MM. Además, hemos sido capaces de reconocer factores pronósticos que nos ayudan a identificar tanto a pacientes de alto riesgo como a pacientes con respuestas muy duraderas. Sin embargo, el aunar estos conocimientos para poder evaluar la enfermedad de la manera más correcta posible que permita, por otro lado, individualizar la terapia y plantear la mejor secuencia de tratamientos, basada en evidencia y disponibilidad, a veces no resulta sencillo. Y este es el único sentido de elaborar esta Guía Nacional de Mieloma Múltiple: la ayuda y el soporte a nuestros colegas para que los pacientes con mieloma en España se evalúen, se moni toricen y se traten homogéneamente de la mejor manera posible, contribuyendo así entre todos a cumplir nuestro sueño de poder curar el mieloma.

Esta guía, desarrollada por el Grupo Español de Mieloma-Programa Español de Tratamientos en Hematología (GEM-PETHEMA) y avalada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), pretende reflejar la situación actual del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con MM en España. Los objetivos concretos de la presente guía serían los siguientes:

- Facilitar y ayudar a los hematólogos en el proceso de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.
- Establecer recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que puedan ser utilizadas para la elección del tratamiento más adecuado en cada paciente de acuerdo a la evidencia disponible.
- Lograr un manejo uniforme de los pacientes con MM en España y facilitar el acceso a los tratamientos en todos los hospitales.

Dra. María Victoria Mateos y Dr. Javier de la Rubia

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple [Multiple myeloma]. Med Clin (Barc). 2007 Jun 16;129(3):104-15. Spanish. doi: 10.1157/13107365. PMID: 17594862.
2. Situación actual y retos del mieloma múltiple en España (2018). España: Ernst & Young S.L.; 2018. https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-situacion-actual-y-retos-del-mieloma-multiple-en-espana-2018/$FILE/ey-situacion-actual-y-retos-del-mieloma-multiple-en-espana-2018.pdf.

3 MIELOMA DE NUEVO DIAGNÓSTICO

3.1. MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO

El MM asintomático, es una condición precancerosa que altera ciertas proteínas en la sangre y/o aumenta las células plasmáticas en la médula ósea (MO), pero no causa síntomas de enfermedad[1]. Se define por la presencia de un componente monoclonal (CM) en suero IgG o IgA de al menos 3g/dL o proteinuria de Bence Jones (BJ) de al menos 500 mg/orina de 24 horas y/o infiltración en MO por células plasmáticas (CPs) entre 10% y 59%, pero sin ningún evento que defina MM ni amiloidosis[2].

El riesgo de progresión a MM no es uniforme y hay pacientes de bajo riesgo (5% de riesgo de progresión a 2 años), de riesgo intermedio (17% de riesgo de progresar a 2 años) y de alto riesgo (46% de riesgo de progresión a 2 años)[3]. Hay diferentes modelos para evaluar el riesgo de progresar y el IMWG (International Myeloma Working Group) acaba de publicar el suyo, que identifica como alto riesgo a los MM asintomáticos que presenten dos o tres de los siguientes factores: CM superior a 2 g/dL, infiltración en MO por más del 20% de CPs y ratio de cadenas ligeras libres en suero (CLLs) involucrada versus no involucrada superior a 20[3]. No obstante, resulta válido cualquier modelo capaz de identificar pacientes con mieloma asintomático con un riesgo de progresar a MM del 50% a dos años.

Los pacientes diagnosticados de MM asintomático de bajo riesgo o riesgo intermedio de progresar a MM no precisan ningún tratamiento[3]. Con respecto al MM asintomático de alto riesgo de progresar a MM hay dos estudios randomizados fase 3 realizados por el GEM-PETHEMA[4] y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)[5], respectivamente, que han demostrado un beneficio significativo en retrasar la progresión a MM utilizando lenalidomida y dexametasona o lenalidomida sola frente a abstención. En el estudio llevado a cabo por GEM-PETHEMA se incluyeron 119 pacientes que fueron randomizados a recibir lenalidomida y dexametasona versus abstención[4]. Con una mediana de seguimiento de 10,9 años, el tratamiento con lenalidomida y dexametasona retrasó de manera significativa la progresión a mieloma (9 años versus 2 años, Hazard Ratio (HR): 0,27), así como prolongó la SG (medianas no alcanzadas, HR: 0,43). El estudio del grupo ECOG incluyó 182 pacientes con riesgo intermedio o alto de progresar a mieloma y, con un seguimiento de 35 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente más larga en el grupo de lenalidomida con respecto al de observación (HR: 0,28)[5]. Otros estudios fase 2 están actualmente en marcha eva-

luando daratumumab en monoterapia, isatuximab en monoterapia u otros regímenes basados en lenalidomida y dexametasona más carfilzomib, ixazomib o elotuzumab[6].

Todos los datos anteriores, especialmente los del estudio realizado por GEM-PETHEMA (confirmados por el estudio realizado por el grupo ECOG), justifican que los pacientes con MM asintomático de alto riesgo de progresar a MM puedan recibir lenalidomida y dexametasona durante dos años. Esta afirmación es todavía más relevante si el paciente tiene otros factores de riesgo asociados como mieloma *evolving*, proteinuria de BJ, citogenética adversa (CA), etc. Estas combinaciones fueron evaluadas en ensayos académicos y, por lo tanto, no sometidas a registro, aunque en el momento actual hay dos estudios randomizados fase 3 de registro en donde las autoridades han reconocido lenalidomida y dexametasona como rama control[4,5].

3.1.1. Pacientes candidatos a trasplante

3.1.1.1. Criterios para considerar a un paciente como candidato a trasplante autólogo

Para considerar a un paciente candidato a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) debemos evaluar la edad, las comorbilidades y el estado de la enfermedad[7].

Se consideran candidatos a trasplante los pacientes < 65 años que no presenten contraindicaciones médicas. Entre los 65-70 años se debe valorar individualmente. Una contraindicación absoluta para el trasplante es la presencia de cirrosis hepática, incluso en aquellos pacientes en que está compensada[7]. Se consideran contraindicaciones relativas la presencia de infecciones no controladas, las hepatopatías crónicas (no cirrosis), la fracción de eyección cardíaca < 40%, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono < 40% y un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min.

La profundidad de la respuesta pretrasplante se correlaciona con la profundidad de la respuesta postrasplante y esta, a su vez, con la supervivencia. Con los esquemas de inducción pretrasplante actuales, de manera aproximada el 85% de los pacientes alcanza una respuesta parcial (RP) o superior. Con VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona) o VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) aproximadamente un 12% de pacientes son primariamente refractarios (5% con enfermedad estable y 7% con progresión)[7].

Los pacientes con enfermedad progresiva no se benefician del trasplante[8]. En estos casos debe administrarse un tratamiento de rescate con la finalidad de llevar a los pacientes al trasplante con enfermedad quimiosensible. En los pacientes con una respuesta subóptima (< RP) no hay datos concluyentes acerca del beneficio del tratamiento de rescate.

En este sentido, un análisis retrospectivo del registro internacional de trasplante (CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research)[9] puso de manifiesto que el tratamiento de rescate se asocia a una mejoría de la respuesta pretrasplante en un 68% de los pacientes, pero no existen diferencias en la SLP o en la SG comparado con los pacientes que van directamente al trasplante sin tratamiento de rescate previo. Por tanto, en general se recomienda administrar un tratamiento de rescate, individualizando en cada caso (toxicidades al tratamiento de inducción previo, tiempo de espera hasta el trasplante, etc.).

3.1.1.2. Tratamiento de inducción

3.1.1.2.1 ¿Cuál es el mejor tratamiento de inducción previo a un trasplante?

En este apartado revisaremos la evidencia científica actual con respeto a los tratamientos de inducción.

Un metaanálisis[10] que incluía 1572 pacientes de 4 estudios europeos aleatorizados (IFM 2005-01, HOVON-65/GMMG-HD4, GEM05MENOS65, GIMEMA-MMY-3006) que comparaba esquemas basados en bortezomib: velcade, dexametasona (VD), bortezomib, adriamicina, dexametasona (PAD), VTD vs. esquemas no basados en bortezomib: vincristina, doxorubicina, dexametasona (VAD), talidomida, dexametasona (TD) demostró que el tratamiento de inducción basado en bortezomib mejoraba de manera significativa la tasa de respuesta completa (RC) + muy buena respuesta parcial (MBRP) (38% vs. 24%, $p < 0{,}001$), SLP (35,9 meses vs. 28,6 meses, $p < 0{,}001$) y SG a 3 años (79,7% vs. 74,7%, $p = 0{,}042$) comparado con los esquemas de inducción basados en quimioterapia convencional.

Sin embargo, VD aporta poco beneficio, al menos en términos de RC, comparado con la quimioterapia convencional. El mayor beneficio se obtiene cuando se utilizan combinaciones triples, fundamentalmente cuando se combina con un IMiD (immunomodulatory drug, fármaco inmunomodulador) agente inmunomodulador (VTD, VRD).

- VTD-Dara (bortezomib, talidomida, dexametasona, daratumumab)
  Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase III CASSIOPEA que comparó una inducción con cuatro ciclos de VTD seguida de TAPH y consolidación con dos ciclos adicionales de VTD frente al esquema VTD más daratumumab (VTD-DARA). El estudio demostró una mayor SLP a los 18 meses con el esquema cuádruple (93% vs. 85%; HR: 0,47 [IC 95%: 0,33-0,67)]. Asimismo, las tasas de RC fueron del 39% con VTD-DARA frente al 26% con VTD ($p <0{,}0001$). Con estos datos la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) ha aprobado el esquema VTD-DARA como tratamiento de primera línea para pacientes con MM candidatos a trasplante. Esta combinación no está todavía financiada en España. Se describen a continuación los estudios existentes para cada tratamiento:

- VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona)
  El estudio del grupo italiano GIMEMA-MMY-3006[11], con 3 ciclos de inducción de VTD, obtuvo una tasa de RC pretrasplante del 19% y postrasplante de 35%, mientras que en el estudio del grupo español GEM05MENOS65[12], con 6 ciclos de inducción, se obtuvo una tasa de RC pretrasplante del 35% y 46% postrasplante, respectivamente.

  En ambos estudios, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 10 años, la SLP es del 25%-30% y la mediana de SG es de 10 años.

- VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona)
  En el estudio fase 3 GEM2012MENOS65[13] la administración de 6 ciclos de VRD (con dosis de lenalidomida de 25 mg durante 21 días y ciclos de 28 días) se asocia a una tasa de RC pretrasplante y postrasplante del 38% y 49%, respectivamente. La proporción de pacientes que alcanzan enfermedad mínima residual (EMR) negativa, con una sensibilidad de $3x10^{-6}$, es del 28% y 41% posinducción y postrasplante, respectivamente. La SLP a dos años es del 80%.

Un análisis integrado que compara VTD vs. VRD ha mostrado que VRD es superior a VTD en tasa de MBRP pre y postrasplante (66% vs. 51% pretrasplante y 74% vs. 53% postrasplante, respectivamente), así como en EMR negativa (sensibilidad 10–4) (46% vs. 35% pretrasplante y 62% vs. 47% postrasplante)[14].

En el ensayo IFM 2009[15] utilizan 3 ciclos de inducción con VRD (con ciclos de 21 días y dosis de lenalidomida de 25 mg/d durante 14 días). La tasa de MBRP tras 3 ciclos es del 46%, inferior a la observada en el estudio GEM2012MENOS65 tras 3 ciclos (55%).

Debemos resaltar que, en la actualidad, VRD no está aprobado todavía como régimen de inducción pretrasplante.

- VCD (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona)
  La combinación triple con ciclofosfamida (VCD) ha demostrado ser inferior a VTD en un estudio aleatorizado del grupo IFM en términos de tasa de respuesta global (TRG: 83% vs. 92%) y ≥ MBRP (56% vs. 66%)[16].

  Esta combinación, no obstante, puede ser útil en pacientes con insuficiencia renal (IR)[17].

- VD (Velcade®/dexametasona)
  VD es subóptimo comparado con las combinaciones triples. No obstante, puede ser útil en pacientes con IR, valorando añadir un tercer fármaco cuando la creatinina mejora.

3.1.1.2.2. ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento de inducción pretrasplante?

El número óptimo de ciclos durante la inducción no se conoce. No obstante, en la experiencia de los ensayos del GEM en los que se han administrado 6 ciclos de VTD o VRD se observa un aumento de la tasa de respuestas a lo largo del tratamiento de inducción. Así, un análisis integrado de los ensayos GEM2005MENOS65 y GEM2012MENOS65 con VTD y VRD, respectivamente, muestra que la tasa de MBRP con VTD es del 35% tras 3 ciclos y del 56% tras 6 ciclos, mientras que con VRD es del 54% y del 70% tras los ciclos 3 y 6, respectivamente[17].

Por otra parte, en el ensayo GEM2005MENOS65 la tasa de RC tras 6 ciclos de inducción con VTD es del 35%[12] mientras que en el ensayo GIMEMA-MMY-3006 es del 19% con 3 ciclos[4]. En el estudio IFM 2008 [18], con 4 ciclos de inducción con dosis reducidas de bortezomib y talidomida (VTD), la tasa de RC fue del 14%.

Por otro lado, en el estudio GEM2012MENOS65 con 6 ciclos de VRD la tasa de ≥ MBRP aumenta del 55% en el ciclo 3 al 66% al final de la inducción[13]. En el estudio IFM 2009 [15], con 3 ciclos de inducción, la tasa de ≥ MBRP es del 47%. Por tanto, la intensidad y la duración impactan sobre la calidad de las respuestas. Es necesario encontrar un equilibrio entre la mayor eficacia de una inducción de 6 ciclos y la mayor toxicidad, principalmente neuropatía periférica.

Nuestra recomendación, basada en los datos de la evidencia científica, es administrar entre 4-6 ciclos de inducción en función del grado de respuesta alcanzado y la toxicidad.

3.1.1.3. Trasplante autólogo

El TAPH en el MM forma parte de la secuencia del estándar de tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico menores de 70 años y sin comorbilidades e incluye una intensificación con dosis altas de quimioterapia y la posterior infusión de progenitores hematopoyéticos.

El objetivo principal de la quimioterapia a dosis altas es minimizar la enfermedad residual y conseguir, a ser posible, una RC de alta calidad y duradera[19-21].

El tratamiento de inducción previo a las dosis altas de quimioterapia debe conseguir la máxima respuesta posible sin comprometer la recolección de progenitores.

3.1.1.3.1. ¿En qué momento recoger células progenitoras? Cantidad recomendada y cantidad mínima de progenitores para realizar el trasplante (Tabla 1)

En este apartado se relata el protocolo que se debe utilizar para la recolección de células progenitoras, destinadas al TAPH en pacientes con MM.

Normalmente se realiza tras 4-6 ciclos de tratamiento de inducción (*ver apartado 3.1.1.2.1.*). Los IMiD afectan a la movilización y al utilizarse en inducción se deben recoger células de forma precoz. En ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable del tratamiento de inducción, se realizará en todos los pacientes la movilización de células de sangre periférica.

Se utilizan principalmente dos métodos para la recogida de progenitores hematopoyéticos: *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) (10 µg/Kg) sólo o asociado a ciclofosfamida. La evidencia científica muestra que los dos consiguen el mismo número de células, sin embargo, la combinación puede ser más tóxica y requerir ingreso del paciente[22]. El número mínimo de células CD34+ necesarias para realizar un único TAPH es de $2x10^6$/Kg [23].

Si en el estudio preaféresis el recuento de células CD34+ circulantes es < 20 µl se prevé un fallo en la movilización, por lo que se recomienda la administración de plerixafor (Mozobil®) la noche anterior a la recogida. La posología recomendada de plerixafor es una única dosis de 20 mg o bien 0,24 mg/kg de peso corporal para pacientes con un peso > 83 kg. Debe administrarse mediante inyección subcutánea en un plazo de 6 a 11 horas antes de iniciar cada aféresis y después del pretratamiento con G-CSF de 4 días de duración[24].

Tabla 1. Posibles resultados clínicos según la dosis de células CD34+ recolectadas para un solo trasplante

Número de células CD34+ (x 10^6/Kg)	Recomendación
> 3-5	Dosis óptima para trasplante
≥ 2	Dosis mínima recomendada
1,5-2	Asociada a retraso de injerto
≤ 1	Riesgo de fallo de injerto

3.1.1.3.2. Regímenes de acondicionamiento

Melfalán (200 mg/m^2 i.v.) se utiliza como régimen de acondicionamiento estándar ya que, hasta el momento, no se ha demostrado superioridad de otros esquemas[25-27]. Se suele administrar en uno o dos días y deben transcurrir 24 horas entre la última dosis de melfalán y la infusión de progenitores.

En pacientes con IR se recomienda administrar una concentración menor (melfalán 140 mg/m^2) para de este modo, conseguir minimizar la toxicidad.

La combinación BUMEL (busulfán 12 mg/kg y melfalán 140 mg/m^2) podría ser una alternativa en un futuro, todavía pendiente de nuevos resultados a largo plazo[28].

3.1.1.3.3. ¿Cuándo se puede recomendar el doble trasplante autólogo (trasplante en tándem)?

De manera general, en los pacientes con MM, se realiza un único trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Es llevado a cabo tras el tratamiento de inducción y previo a los tratamientos de consolidación o mantenimiento.

En el caso de aquellos pacientes considerados de alto riesgo, se puede valorar la realización de dos trasplantes (denominado trasplante en tándem). Podrían beneficiarse aquellos pacientes que presenten t(4;14) y/o del(17p) y consigan una respuesta inferior a RC posinducción con un esquema que contenga bortezomib[29].

El uso del trasplante alogénico en primera línea tras un primer TAPH es controvertido, aunque se podría plantear en aquellos pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y EMR positiva tras el TAPH. También podría plantearse en pacientes con leucemia de células plasmáticas[30] (LCP), siempre y cuando vaya a trasplante con muy baja carga tumoral.

Como evidencia científica respecto al segundo trasplante, existe una publicación que incluye 3 estudios aleatorizados con casi 1000 pacientes y 10 años de seguimiento. Se observó una ventaja significativa con una HR de 0,69 siendo sobre todo eficaz en los pacientes de alto riesgo citogenético[31].

3.1.1.4. Tratamiento postrasplante

3.1.1.4.1. Papel de la consolidación. ¿Debe realizarse de forma sistemática? ¿Esquema? ¿Duración? (Tablas 2 y 3)

Definición

El tratamiento de consolidación consiste en la administración de combinación de agentes eficaces durante período limitado de tiempo postrasplante o bien un segundo trasplante. El objetivo de este tratamiento es profundizar la respuesta obtenida con el trasplante, tratando de eliminar cualquier enfermedad residual y así prolongar la duración de la respuesta y la SG.

Opciones

Varios estudios controlados aleatorizados han demostrado la capacidad de los regímenes de consolidación para profundizar las respuestas y prolongar la SLP; sin embargo, son controvertidos los resultados sobre su impacto en la SG[32-36]. Los ensayos EMN02/ HO95 y StaMINA, dos ensayos aleatorizados fase 3, aportan resultados diferentes sobre la consolidación después de la inducción y TAPH[32-36].

Otras opciones con nuevos agentes se encuentran en investigación, como puede verse en las siguientes tablas:

Tabla 2. Esquemas de consolidación post TAPH en MM

Esquema	Dosis
VRD	Mismas pautas que en inducción
VTD	Mismas pautas que en inducción
Segundo TAPH	Mismo acondicionamiento que el primero
Agentes en investigación: carfilzomib, ixazomib, daratumumab, etc. Ej.: KRD, IxaRd, KTD, Dara-Rd…	No definido

Dara-Rd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona. IxaRd: ixazomib, lenalidomida, dexametasona. KRD: carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. KTD: carfilzomib, talidomida, dexametasona. MM: mieloma múltiple. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona.

Tabla 3. Duración de los esquemas de consolidación post TAPH en MM

Esquema	Duración
VRD	2-4 ciclos máximo
VTD	2-4 ciclos máximo
Carfilzomib, ixazomib, daratumumab, etc.	No definido

MM: mieloma múltiple. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. VRD: bortezomib, lenalidomida, dexametasona. VTD: bortezomib, talidomida, dexametasona.

3.1.1.4.2. Terapias de mantenimiento (Tabla 4)

Definición

Se puede definir el mantenimiento en el MM como aquellos tratamientos administrados de forma continuada tras alcanzar la máxima respuesta con la inducción para reducir el riesgo de recaída y aumentar la SLP y la SG.

Clásicamente se aplica este término a las terapias administradas de forma posterior al TAPH. No obstante, podría aplicarse a las terapias continuadas antimieloma que se vienen recomendando en la actualidad de forma indefinida hasta la recidiva o progresión en los pacientes mayores no candidatos a TAPH.

Tabla 4. Opciones de mantenimiento post TAPH en MM

Lenalidomida*	• Demostrado impacto favorable en SLP y SG. • Indicado post TAPH de forma continuada hasta intolerancia, recaída o progresión.
Bortezomib**	• Demostrada eficacia en varios estudios. • Más eficaz en pacientes de alto riesgo 17p y t(4,14).
Talidomida**	• Demostrada eficacia en varios estudios. • Problemas de intolerancia. En desuso.
Interferón α-2b*	• Demostrada eficacia en varios estudios. • Problemas de intolerancia. En desuso.
Esteroides**	• No demostrada eficacia en todos los estudios. • Problemas de intolerancia. En desuso.

* Autorizado y financiado post TAPH.
** No autorizados ni financiados. Pero por su bajo coste se pueden emplear a criterio clínico.
MM: mieloma múltiple. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Opciones

Se relatan en este apartado las diversas opciones de las terapias de mantenimiento:

- Lenalidomida
  La lenalidomida oral a dosis bajas es el único fármaco aprobado y financiado por el Servicio Nacional de Salud (SNS) para el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con MM con posterioridad al TAPH.

  La evidencia científica se basa en cuatro estudios aleatorizados, controlados, que han comparado el mantenimiento de lenalidomida vs. placebo postrasplante (IFM, CALGB, MRC y GIMEMA). En todos ellos se demostró una ventaja significativa de la SLP para el mantenimiento con lenalidomida vs. placebo con una HR entre 0,38 y 0,50[38-41].

  En un metaanálisis de los tres primeros se observó también ventaja en la SG (a los 7 años 62% para el grupo de lenalidomida vs. 50% para el grupo con placebo; HR: 0,75)[42]. Esto ha sido confirmado en otro metaanálisis que incluyó los datos de GIMEMA con una mayor ventaja para la SG con una HR de 0,7 [43].

  El mantenimiento con lenalidomida debe iniciarse tras el autotrasplante en pacientes sin evidencia de progresión, después de una recuperación hematológica adecuada tras el trasplante. La lenalidomida no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es menor a $1x10^9$/L y/o el recuento de plaquetas es menor a $75x10^9$/L.

  Aunque el perfil de tolerancia y seguridad es aceptable, resulta imprescindible hacer una profilaxis antitrombótica permanente con ácido acetilsalicílico de 100 mg/d u otra opción en pacientes de mayor riesgo trombótico. Respecto al riesgo de segundas neoplasias malignas primarias (SPM) se observó de forma combinada en los estudios referidos un riesgo mayor para el brazo con lenalidomida siendo las neoplasias hematológicas 6,1% vs. 2,8% y los tumores sólidos 7,3% vs. 4,2%.

Se incluyeron en este análisis las neoplasias localizadas dermatológicas y, aun siendo destacable este riesgo sobre todo de síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloide agudas, el beneficio referido de SLP y de SG es superior al de SPM[38-43].

- Otros Agentes: bortezomib, talidomida, interferón y esteroides
  Estos agentes se han mostrado también como alternativas para el tratamiento de mantenimiento tras el TAPH en MM. En un reciente metaanálisis que incluyó a 5073 pacientes[44] se evaluaron todos los estudios realizados en los últimos 20 años respecto a las terapias de mantenimiento. Se incluyeron 11 ensayos y 8 opciones de tratamiento de mantenimiento de los cuales cuatro esquemas no incluían lenalidomida (talidomida-interferón, talidomida-bortezomib, bortezomib-prednisona o talidomida sola). Todos mostraron una HR favorable como mantenimiento, aunque ninguna de estas opciones superó a los esquemas basados en lenalidomida (lenalidomida-prednisona, lenalidomida sola) que fueron identificados como la opción más efectiva (HR: 0,39 y 0,47 respectivamente).

  En cuanto a la SG el uso de lenalidomida (HR: 0,76) mostró de nuevo de forma global el mejor resultado seguido de bortezomib-talidomida y bortezomib-prednisona. El bortezomib como mantenimiento se ha mostrado especialmente efectivo en pacientes con citogenética de alto riesgo del17p y t(4,14), siendo el estudio de PETHEMA en el que bortezomib se mostró eficaz asociado a talidomida a bajas dosis[45]. Respecto al interferón, la talidomida y los esteroides como mantenimiento a largo plazo presentan relevantes efectos adversos con intolerancia en muchos pacientes, por lo que no es habitual su recomendación estando en desuso[44]. Finalmente, ixazomib ha mostrado una ventaja de 5 meses frente a placebo, pero todavía no tiene indicación aprobada.

Dosis de mantenimiento y duración

- Lenalidomida
  Según la ficha técnica la dosis recomendada de comienzo es de 10 mg/d por vía oral (días 1-28) en ciclos repetidos de 28 días, que se administrarán de forma continua hasta progresión o intolerancia[46]. Tras 3 ciclos en que se compruebe una aceptable tolerancia la dosis puede escalarse a 15 mg/d por vía oral. Se deberá ajustar la dosis en los niveles indicados en la ficha técnica según las cifras hematológicas.

  Aunque la ficha técnica indica que la pauta es diaria de forma continuada, existen grupos que recomiendan la administración durante 21 días en ciclos de 28 días para facilitar la tolerancia y evitar la discontinuación precoz del tratamiento[44].

  Respecto a la duración del tratamiento, la ficha técnica aprobada indica que ha de mantenerse hasta progresión de la enfermedad o intolerancia. No obstante, se sigue evaluando la opción de detener el tratamiento a los 24 o 36 meses de acuerdo a una EMR negativa mantenida. Durante esta etapa la EMR negativa es el factor pronóstico más determinante para la SLP y SG en MM y su monito rización puede detectar recidivas biológicas de forma precoz en la etapa de mantenimiento y tomar decisiones respecto a su detención.

- Bortezomib
  Las dosis de bortezomib en mantenimiento postrasplante son variables entre diferentes grupos, siendo las más frecuentes las siguientes:
  » Un ciclo convencional de cuatro dosis cada 3 meses durante 2 años (esquemas de PETHEMA).
  » Una dosis bortezomib cada 15 días durante 3 años (esquemas de HOVON).

- Talidomida
  La dosis en mantenimiento con talidomida ha de ser baja, 50 mg/d, siendo más eficaz si se asocia a bajas dosis de prednisona oral.

  La duración del mantenimiento con talidomida se desconoce en el momento actual.

3.1.2. Pacientes no candidatos a trasplante

3.1.2.1. Evaluación del paciente no candidato a trasplante. ¿Utilidad de las escalas de fragilidad? ¿Cuál usar? (Tabla 5)

La evaluación del paciente con MM no candidato a TAPH debe ser cautelosa, ya que se trata de un grupo muy heterogéneo de pacientes tanto por su edad (un 27% de ellos entre 65 y 75 años y un 37% mayores de 75 años) como por la presencia de distintas comorbilidades[47].

Es por ello por lo que, en esta población y para minimizar las toxicidades, para garantizar la adecuada adherencia al tratamiento e intentar alcanzar los mejores resultados, resulta especialmente importante el uso de dosis adaptadas de los distintos esquemas de tratamiento. Asimismo, siempre se debe atender al estado general y a la presencia de comorbilidades (fragilidad)[48].

En nuestro medio, los datos de la prevalencia de la fragilidad en el paciente anciano con MM son muy limitados y, teniendo en cuenta que es una población muy heterogénea, la edad biológica y el estado funcional son insuficientes para un correcto manejo social y terapéutico. Por lo tanto, se recomienda el uso de escalas de fragilidad para una evaluación objetiva del estado de salud del paciente.

El IMWG[49] identifica 3 tipos de pacientes ancianos (*Fit*, Intermedio-*fit* y Frágil) a través del uso combinado de la edad y de 3 escalas: 1) escala de Katz o de valoración de las actividades de la vida diaria (AVD); 2) escala de Lawton y Brody o el índice para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD); 3) índice de comorbilidad de Charlson. La escala desarrollada por el IMWG, predice la mortalidad y el riesgo de desarrollar toxicidades en pacientes con MM no candidatos a trasplante.

Por otro lado, el índice de comorbilidad de mieloma revisado (R-MCI, *Revised Myeloma Comorbidity Index*) incluye la valoración de las comorbilidades presentes al diagnóstico del MM, determinando como factores de vulnerabilidad: la edad, el filtrado glomerular (FG) estimado, el grado de afectación pulmonar, la fragilidad y el riesgo citogenético, además de la puntuación obtenida en la escala Karnofsky[50].

Otra alternativa es la escala española de valoración geriátrica en hematología (GAH, *Geriatric Assessment in Hematology*). Se trata de una herramienta diseñada para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con MM no candidatos a trasplante[51]. Su puntuación va de 0 a 94 puntos. Una cifra inferior a

los 42 puntos señala una población de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, mientras que la puntuación igual o mayor a los 42 puntos sugiere un mayor riesgo de desarrollo de toxicidades, por lo que se recomienda una menor intensidad de dosis inicial para minimizar la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento. El tiempo en consulta necesario para pasar la escala es de 10-12 minutos y tiene buena correlación entre sus dimensiones y las variables externas de comparación: escalas ECOG (elaborada por el Eastern Cooperative Oncology Group) y Karnofsky y la valoración del estado de salud del paciente por el investigador.

Tabla 5. Resumen de las distintas escalas de fragilidad

	IMWG (4)		R-MCI (5)		GAH (6)	
	Parámetro	**Puntos**	**Parámetro**	**Puntos**	**Parámetro**	**Puntos**
Edad (años)	76-80	1	60-69	1	–	
	> 80	2	≥ 70	2		
Estado funcional	Dependiente AVD	1	Escala Karnofsky 80%-90%	2	Velocidad marcha ≤ 0,8m/s	1
	Dependiente AIVD	1	Escala Karnofsky < 70%	3	Dependiente AVD	1
Comorbilidades	Índice Charlson ≥ 2	1	FGe < 60	1	Diabetes *mellitus*, IMC > 25 kg/m^2 o cáncer*, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca o tabaquismo	1
			Enfermedad pulmonar moderada/severa	1		
Polimedicación	–				≥ 5 fármacos concomitantes	1
Nutrición	–				Pérdida de peso ≥ 3 kg	1
Cognitivo	–				≥ 3 errores en MMSE	
Psicosocial	–				Durante la última semana se sintió deprimido ≥ 3 días	1
Otros	–		Fenotipo de fragilidad moderado/severo	1	Estado subjetivo de salud (regular, malo)	1
Citogenética	–		Desfavorable	1	–	
Puntuación total	*Fit*	0	*Fit*	0-3	Rango	0-8[&]
	Intermedio-*fit*	1	Intermedio-*fit*	4-6		
	Frágil	2	Frágil	7-9		

* Se excluye el cáncer hematológico y el carcinoma basocelular dérmico.

[&] Cada parámetro se multiplica por un coeficiente de ponderación determinado, dando una puntuación final posible de 0-94 (ver texto).

AVD: actividades vida diaria. FGe: filtración glomerular estimada. GAH: *Geriatric Assesment Hematology*. AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria. IMWG: International Myeloma Working Group. IMC: índice de masa corporal. MMSE: *Mini Mental State Examination*. R-MCI: *Revised Myeloma Comorbidity Index*.

3.1.2.2. Opciones de tratamiento disponibles. ¿Cuál es la duración recomendada? Dosis y posología recomendadas de los diferentes fármacos

En este apartado se relatan las opciones recomendadas, así como el resumen de la evidencia científica disponible hasta el momento. Se citan también, las opciones no disponibles todavía en nuestro sistema sanitario.

Opciones de primera elección

- Daratumumab más bortezomib, melfalán y prednisona (Dara-VMP)
  En el ensayo clínico aleatorizado fase 3 ALCYONE, Dara-VMP fue comparado frente a VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) en una serie de 706 pacientes. Los resultados demostraron superioridad de Dara-VMP en SLP (36,4 m vs. 19,3 m; HR: 0,42). Asimismo, con una mediana de seguimiento de 40,1 meses, la SG fue superior en la rama con Dara-VMP (75% vs. 62%; HR: 0,60).

  Además, Dara-VMP produjo una tasa global de respuestas y de respuestas completas (91% y 46%) más elevada que VMP (74% y 25%). Finalmente se observó una EMR negativa del 28% (14% mantenida a 12 meses) con Dara-VMP frente al 7% con VMP ($p < 0,0001$).

- Lenalidomida y dexametasona como tratamiento continuo (Rd)
  El ensayo clínico aleatorizado FIRST comparó melfalán, prednisona y talidomida (MPT) con lenalidomida y dexametasona (Rd) durante 18 ciclos (Rd18) y Rd como tratamiento continuo. Este último esquema se demostró superior en SLP frente a Rd18 y MPT (26 m vs. 21 y 21,9 m, respectivamente, HR: 0,69), así como en SG frente a MPT (59,1 m vs. 49,1 m; HR: 0,78). La tasa global de respuestas con Rd continuo fue del 81% con un 22% de RC.

- Bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRD)
  El ensayo clínico fase 3 aleatorizado SWOG 0777 comparó VRD x 8 ciclos seguido de Rd continuo frente a Rd continuo en una serie de 472 pacientes. La mediana de SLP para VRD ≥ Rd fue de 43 meses frente a 30 meses con Rd continuo (HR: 0,71) lo que se tradujo en un beneficio en SG para VRD ≥ Rd (75 m) frente a Rd continuo (64 m) (HR: 0,70). Este ensayo no fue realizado específicamente en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, pero un sub-estudio demostró el beneficio de VRD ≥ Rd sobre Rd continuo en la población mayor de 65 y 75 años, aunque el número de pacientes, sobre todo entre los mayores de 75 años, fue muy reducido. Existe una opción VRD lite, basada en la optimización de dosis de bortezomib y lenalidomida, efectiva y segura, pero evaluada en un bajo número de pacientes, por lo que sus resultados deben ser considerados con precaución. Esta combinación no está todavía financiada en España.

- Daratumumab más lenalidomida y dexametasona (Dara-Rd)
  El ensayo clínico fase 3 aleatorizado MAIA comparó el estándar Rd continuo con Dara-Rd en una serie de 737 pacientes. Dara-Rd demostró superioridad en SLP (mediana no alcanzada vs. 33,8 m; HR: 0,56) aunque sin diferencias, por el momento en términos de SG, probablemente por un seguimiento todavía insuficiente. El tratamiento con Dara-Rd produjo una tasa global de respuestas del 93%, con un 50% de RC y 29% de tasa de EMR negativa y 11% mantenida a 12 meses. Esta combinación no está todavía financiada en España.

Otras opciones de tratamiento de segunda y tercera elección

- Melfalán, prednisona y bortezomib (VMP)
  En el ensayo fase 3 aleatorizado VISTA, VMP se demostró superior a MP (melfalán y prednisona) en tiempo hasta la progresión (24 m vs. 16,6 m) y SG (56 m vs. 43 m).

- Melfalán, prednisona y talidomida (MPT)
  El grupo francés realizó un estudio randomizado fase 3 comparando MP, TAPH empleando melfalán 100 mg y MPT. El objetivo primario fue SG y MPT prolongó la SG con respecto a las otras dos opciones (51,6 m frente a 33,2 m y 38,3 m para MP y TAPH, respectivamente).

- Bendamustina y prednisona (BP)
  BP fue evaluada en un ensayo randomizado fase 3 y comparada con MP, resultando superior en tasa de respuestas completas, tiempo hasta fallo del tratamiento y calidad de vida, lo que condicionó su aprobación para pacientes con neuropatía periférica en que no es posible administrar talidomida ni bortezomib. Esta opción queda obsoleta en el momento actual[45].

- VD, melfalán y prednisona (MP) o ciclofosfamida y prednisona
  Son combinaciones factibles de ser utilizadas en pacientes muy seleccionados en circunstancias especiales, pero no deben ser considerados como estándares de tratamiento para pacientes con MM no candidatos a trasplante.

Otras opciones de tratamiento a ser consideradas derivadas de estudios del GEM/PETHEMA

- Mantenimiento con bortezomib sólo o con prednisona (VP) tras inducción con VMP
  En el ensayo GEM05MAS65, la administración de bortezomib y prednisona, un ciclo convencional cada 3 meses durante 3 años tras 6 ciclos de inducción con VMP, incrementó la tasa de RC al 42% con una mediana de SLP de 32 meses y un perfil de seguridad óptimo. Otra posibilidad evaluada por otros grupos cooperativos (grupo italiano y HOVON) es la administración de una dosis de bortezomib cada 15 días durante 2 años con similares resultados de eficacia y seguridad[53].

- VMP seguido de Rd
  En el ensayo GEM2010MAS65, la administración de 9 ciclos de VMP seguido de 9 ciclos de Rd resultó en una tasa global de respuestas del 78% con un 41% de RC, mediana de SLP de 32 m y SG, de 64 m. El beneficio fue observado fundamentalmente en pacientes meno res de 80 años[54].

Duración óptima del tratamiento

Los resultados obtenidos en los estudios más recientes ponen de manifiesto, al observar las curvas de SLP, que tan importante como alcanzar una respuesta de calidad es el mantenimiento del mismo. El tratamiento debe ser, por lo tanto, planeado como continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Melfalán no se puede administrar de manera continua, bortezomib puede darse como tratamiento durante 2 o 3 años, pero otros fármacos como la lenalidomida y el anticuerpo monoclonal (AcMo) daratumumab pueden administrarse como tratamiento continuo y su uso está demostrando un beneficio significativo con un perfil de toxicidad aceptable.

¿Cómo individualizar el tratamiento? (Tabla 6)

La **tabla 6** representa las recomendaciones para el tratamiento de pacientes no candidatos a trasplante basado en la fragilidad bajo la premisa que los pacientes son candidatos a recibir tratamiento activo. En el pie de la tabla aparecen recomendaciones para grupos especiales, incluidos pacientes frágiles pero no candidatos a tratamiento activo.

FIT	***UNFIT***	**FRÁGIL**
• Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd* • VRD*/**	• Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd* • VRD*/**	• Rd continuo • Dara-VMP • Dara-Rd*
Basado en experiencia del GEM: • Bortezomib como mantenimiento. • VMP x9 seguido de Rd x9**.	Basado en experiencia del GEM: • Bortezomib como mantenimiento.	Basado en experiencia del GEM: • Bortezomib como mantenimiento.
* No financiados todavía. ** Se podría continuar con R de mantenimiento tras los 9 primeros ciclos de VRD o tras VMP9/Rd9.	* No financiados todavía y VRD debería usarse en versión lite modificando la dosis de V (semanal) y R (a 15 mg). ** Se podría continuar con R de mantenimiento tras los 9 primeros ciclos de VRD.	* No financiado todavía.
En todas las opciones basadas en R como tratamiento continuo es posible reducir la dosis a 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez se ha conseguido la respuesta óptima para mantener la respuesta sin aumentar la toxicidad.		

- Pacientes con insuficiencia renal → VD y se puede añadir daratumumab.
- Pacientes con citogenética de alto riesgo → VRD, Dara-Rd (no financiados todavía) o Dara-VMP.
- Pacientes con neuropatía periférica → Rd continuo, Dara-Rd (no financiado todavía), BP.
- Pacientes con alto riesgo trombótico → Dara-VMP.
- Pacientes con neoplasias concomitantes o recientes → Dara-VMP o Dara-VP.
- Pacientes muy frágiles, > 90 años → MP, ciclo-prednisona.

3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de MM[55-57] se requiere la presencia de ≥ 10% de CPs en MO o una biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo (PO) o plasmocitoma extramedular (PE) y presencia de, al menos, un evento que defina al MM, como:

- **Hipercalcemia:** Calcio (Ca) sérico > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad o > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL).

- **IR:** aclaramiento de creatinina < 40 mL/min o creatinina sérica > 177 µmol/L (> 2 mg/dL).

- **Anemia:** descenso de hemoglobina (Hb) > 20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 100 g/L.

- **Lesiones óseas:** ≥ 1 lesiones osteolíticas por radiología convencional, TC (tomografía computarizada) o PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada).

- **Biomarcadores alto riesgo de progresión (uno o más de los siguientes):**
  - » CPs clonales en MO ≥ 60%.
  - » Ratio de cadena ligera libre (CLL) alterada/no alterada ≥ 100 (además la CLL de la cadena alterada debe ser ≥ 100 mg/L).
  - » Resonancia magnética (RM) con > 1 lesión focal (>= 5 mm).

3.2.1. Pruebas de laboratorio necesarias en el diagnóstico inicial

Las pruebas diagnósticas de laboratorio que se necesitan para la consecución del diagnóstico son las siguientes:

- **Hemograma y frotis de sangre periférica.**

- **Bioquímica sérica:**
  - » Obligatorios: creatinina y urea, Ca y fósforo, proteínas totales y albúmina, LDH y beta-2 microglobulina (β2m).
  - » Recomendables: pruebas de función hepática y despistaje de anemia (metabolismo de hierro, vitamina B12, ácido fólico y hormonas tiroideas) o de hiperparatiroidismo (PTH) si procede.

- **Estudio de proteínas:**
  - » En suero: electroforesis (EF) con cuantificación del Componente monoclonal en suero (CMs) e inmunofijación (IF) para confirmar la monoclonalidad; dosificación de inmunoglobulinas (Igs); CLLs (CLL-κ y CLL-λ y ratio CLLκ/CLLλ o viceversa si el MM fuera Lambda).
  - » En orina de 24 horas: proteinuria total, EF para cuantificar el CM en orina (CMo) mediante proteinuria de BJ e IF para confirmar la monoclonalidad del CM.

- **Serologías víricas:** virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- **Estudio inmunohematológico:** fenotipaje eritrocitario extendido o genotipaje. Recomendable al diagnóstico o previa a la realización de la primera transfusión; obligatorio antes del inicio de tratamiento con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38.

- **Estudio de MO (aspirado y/o biopsia):**
  - Citomorfología: porcentaje y morfología de las CPs.
  - Inmunofenotipo.
  - Estudios citogenéticos (ver apartado 3.2.4.).

- **Pruebas de imagen** (*ver apartado 3.2.5.*).

- **Pruebas complementarias:**
  - Estudio electrocardiográfico y/o ecocardiográfico: si procede por antecedentes personales (AP) o por clínica de cardiopatía previa.
  - Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa abdominal: si hay sospecha de amiloidosis.

3.2.2. Pruebas de laboratorio necesarias en el seguimiento

Durante el seguimiento del MM, sin datos de progresión, se recomienda realizar las siguientes determinaciones antes de inicio de cada ciclo de tratamiento:

- **Hemograma.**

- **Bioquímica general con creatinina, Ca y proteínas totales.**

- **Estudio de proteínas:** cuantificación del CM por EF(s) [EF (o) si era positivo al diagnóstico]. IF (s/o) si desaparece el CM por EF. CLL: si la EF y la IF son negativas.

Otros estudios (*ver capítulo 5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA. CRITERIOS RECOMENDADOS*):

- **Estudio de MO (MM sin datos de progresión).** Indicaciones:
  - Confirmar la RC.
  - Estudiar citopenias no explicables.
  - Medir la EMR.

- **Pruebas de imagen (MM sin datos de progresión)** (*ver apartado 3.2.5.*).

Se recomienda repetir anualmente el estudio de aspirado de médula ósea (AMO) y la presencia de enfermedad extramedular (PET-TC) para monitorizar la EMR (la prueba de imagen no es obligada si no hay datos clínicos que lo requieran y se confirmó ya su negativización).

3.2.3. Pruebas de laboratorio necesarias ante la sospecha de progresión

- Hemograma.
- **Repetir como en el diagnóstico:** bioquímica general, estudio de proteínas, serologías víricas, estudio inmunohematológico, de MO y pruebas de imagen (*ver apartado 3.2.1.*).

3.2.4. ¿Qué estudios citogenéticos deben realizarse?

3.2.4.1. Estudios citogenéticos al diagnóstico

Hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) en células plasmáticas purificadas, dirigida a detectar las traslocaciones cromosómicas t(4;14), t(14;16) y t(11;14), las deleciones de 17p13 (locus de *TP53*), las ganancias de 1q y las deleciones de 1p[58,59].

Si se dispone de muestra suficiente se puede completar el estudio con un cariotipo convencional.

La identificación de otro tipo de alteraciones genéticas estaría indicada cuando se utilicen estrategias de tratamiento personalizadas dirigidas a determinadas mutaciones puntuales[60] o anomalías cromosómicas.

3.2.4.2. Significado pronóstico (Tabla 7)

Las alteraciones citogenéticas que identifican a los pacientes de alto riesgo, en la mayoría de los estudios, son las traslocaciones t(4;14), t(14;16) y la deleción (17p)[61]. También los cariotipos hipodiploides se han incluido sistemáticamente en la categoría de alto riesgo citogenético. Las ganancias de 1q, particularmente la amplificación de 1q (más de 3 copias)[62], y las deleciones de 1p se han asociado con menor supervivencia. La asociación de dos o más de estas alteraciones empeora significativamente el pronóstico. La mediana de supervivencia de los pacientes con tres alteraciones de alto riesgo es de tan solo 9 meses. La inactivación bialélica de *TP53* por la presencia simultánea de mutación de un alelo y deleción del otro también se asocia con un pronóstico infausto.

Tabla 7. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en el MM

EVENTOS GENÓMICOS	GENES IMPLICADOS	FRECUENCIA APROXIMADA	VALOR PRONÓSTICO
TRASLOCACIONES	Traslocaciones de IGH • t(11;14): *CCND1* • t(4;14): *FGFR3/NSD2* • t(14;16): *MAF*	60% 20% 15% 5%	 Neutral Adverso Adverso
ALTERACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS (CNA)	Ganancias • Trisomías 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 o 21 (hiperdiploidía) • 1q: *MCL1, CKS1B, ANP32E, BCL9* Pérdidas • Monosomía 13: *RB1, DIS3, mir15, mir16.1* • 1p: *CDKN2C, MTF2, FAM46C* • 17p: *TP53*	 40% 60% 40% 30% 10%	 Neutral Adverso Neutral Adverso Adverso
MUTACIONES SOMÁTICAS	• Vía MAPK: *KRAS, NRAS, BRAF* • Vía NFkB: *CYLD, TRAF3, LBT, NIK* • Metabolismo del RNA: *DIS3, FAM46C* • Vía de reparación del DNA: *TP53, ATM, ATR*	45% 15% 15% 10%	Neutral Neutral Neutral Adverso

CNA (*copy number alterations*): alteraciones en el número de copias. DNA: ácido desoxirribonucleico. IGH (*immunoglobulin heavy chain*): cadena pesada de las inmunoglobulinas.

3.2.4.3. Estudios citogenéticos recomendados en otros momentos evolutivos

- La detección de alteraciones citogenéticas no tiene ninguna utilidad en el seguimiento de la enfermedad para evaluar la respuesta al tratamiento por su escasa sensibilidad.
- Es recomendable realizar el estudio genético en el momento de la recaída, especialmente en aquellos pacientes que al diagnóstico no fueron clasificados como "alto riesgo" o que solo tenían una alteración, para averiguar si han emergido clones con anomalías de mal pronóstico.

3.2.5. Pruebas de imagen recomendadas (Figura 1)

Las pruebas de imagen recomendadas, derivan de los criterios de enfermedad ósea. Se recomienda el uso de los definidos por el IMWG en 2014[55].

3.2.5.1. Para evaluar las lesiones osteolíticas[63,64]

- **Serie ósea:** baja sensibilidad.

- **TC de cuerpo entero de baja dosis.** Ha sustituido a la serie ósea convencional como método de imagen de elección para el diagnóstico de la enfermedad ósea en el MM:
  - » Permite detectar enfermedad extramedular.
  - » Aporta información sobre el riesgo de fractura y la estabilidad de las vértebras colapsadas.
  - » Valora la compresión de la médula espinal cuando la RM no está disponible.
  - » Permite la planificación de radioterapia (RT) o la obtención de biopsias percutáneas.

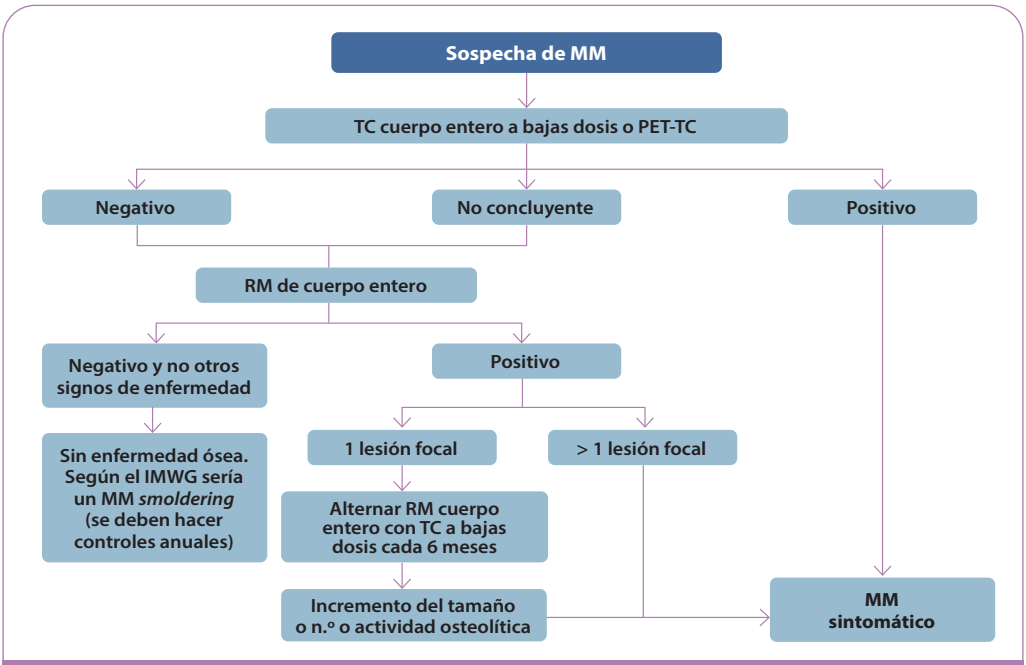


Figura 1. Algoritmo de utilización de las pruebas de imagen recomendadas al diagnóstico para pacientes con MM
MM: mieloma múltiple. PET-TC: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)-tomografía computarizada. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada.

3.2.5.2. Para evaluar la enfermedad medular (Tabla 8)

- Resonancia magnética[65]:
  - » En el MM al diagnóstico se recomienda la RM de cuerpo entero (o alternativamente la RM de columna y pelvis) si la TC de cuerpo entero es negativa, por su alta sensibilidad para detectar lesiones focales, añadiéndose, además, valor pronóstico adverso si se presentan más de 6 lesiones líticas. Asimismo, permite identificar la presencia de un patrón difuso si no hubiera lesiones focales, de peor pronóstico.
  - » En sospechas de compresión medular (aporta información intrarraquídea).
  - » Limitaciones: en la valoración de la respuesta al tratamiento pueden tardar años en normalizarse las lesiones a pesar de RC.

- PET-TC con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG):
  - » Puede utilizarse para el diagnóstico y recaída, si la TC es negativa o como complemento a la TC[66].
  - » Técnica de elección para valorar la respuesta al tratamiento y la presencia de enfermedad extramedular (EE).
  - » Más sensibilidad que la RM en las lesiones costales y escapulares.
  - » Predice el pronóstico: número de lesiones activas, EE o persistencia tras el tratamiento.

- **Otras pruebas de imagen a tener en cuenta[67]:** ecocardiograma trastorácico previo a la administración de carfilzomib en pacientes de alto riesgo (hipertensión arterial, historia de arritmia, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria o valvular, IR, diabetes o hiperlipemia).

Tabla 8. MM. Aplicación práctica de las diferentes técnicas de imagen[56]

OBJETIVO	TÉCNICA	DIAGNÓSTICO	SEGUIMIENTO	ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR
ENFEMEDAD ÓSEA	Serie ósea	• Poco útil. • Baja sensibilidad y especificidad.		• No útil.
	TC baja dosis	• De elección.		• Menos sensible que la PET-TC.
ENFERMEDAD MEDULAR	RM	• Recomendable si la TC o la PET-TC es negativa.		• Menos sensible que la PET-TC.
	PET-TC	• Alternativa a la TC con mayor sensibilidad. • Puede tener utilidad pronóstica.	• Evaluación de la respuesta (constatar RC). • Se recomienda repetir anualmente.	• Prueba indicada.

MM: mieloma múltiple. PET-TC: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)-tomografía computarizada. RC: respuesta completa. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada.

3.2.6. ¿Qué sistema de estadiaje aplicar? (Tabla 9)

La evaluación del pronóstico en el MM es cada vez más compleja por la existencia de un número creciente de variables a tener en cuenta. Desde un punto de vista práctico, en todo paciente con MM de nuevo diagnóstico se debe usar un sistema de estadificación que sea simple, fiable y estandarizado y que a su vez permita realizar comparaciones entre diferentes opciones terapéuticas.

En 2005, el IMWG propuso el *International Staging System* (ISS)[68] en base a dos variables séricas: la albúmina y la β2m.

A partir de 2015, se añaden al ISS dos nuevas variables de probado impacto pronóstico independiente: la LDH y ACs de alto riesgo detectadas mediante FISH, constituyendo el ISS-revisado (R-ISS)[69]. Este es el sistema más usado y recomendado en la actualidad, tanto al diagnóstico como en la recaída/progresión.

La cuantificación de las células tumorales circulantes (CTC) en sangre periférica mediante citometría de flujo multiparamétrica mejora el rendimiento del R-ISS[70].

En la actualidad, el uso de NGS (*next generation sequencing*) y el estudio de CTC no se utilizan en la práctica clínica.

Tabla 9. Sistemas de estadificación en MM

ESTADIO	CRITERIOS	SG
	ISS	
I	β2m < 3,5 mg/L & Alb ≥ 3,5 g/dL	62
II	No cumple I o III	44
III	β2m ≥ 5,5 mg/L	29
	R-ISS	
I	ISS I & no AC & LDH normal	NA
II	No cumple I o III	83
III	ISS III & (AC o LDH elevada)	43

AC: anomalías citogenéticas por FISH, del17p, t(4;14), t(14;16). Alb: albúmina. β2m: beta-2 microglobulina. ISS: *International Staging System*. LDH: lactato deshidrogenasa (n: normal; e: elevada). MM: mieloma múltiple. R-ISS: *International Staging System Revisado*. SG: supervivencia global, mediana en meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. Blood. 2015 May 14;125(20):3069-75. doi: 10.1182/blood-2014-09-568899. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838344; PMCID: PMC4432003.
2. González-Calle V, Dávila J, Escalante F, de Coca AG, Aguilera C, López R, et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. Leukemia. 2016 Oct;30(10):2026-2031. doi: 10.1038/leu.2016.123. Epub 2016 May 2. PMID: 27133826.
3. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer J. 2020 Oct 16;10(10):102. doi: 10.1038/s41408-020-00366-3. PMID: 33067414; PMCID: PMC7567803.
4. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, López Corral L, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. N Engl J Med. 2013 Aug 1;369(5):438-47. doi: 10.1056/NEJMoa1300439. PMID: 23902483.
5. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Kumar S, Orlowski RZ et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. J Clin Oncol. Epub 2019 Oct 25.
6. Bolli N, Sgherza N, Curci P, Rizzi R, Strafella V, Delia M, et al. What Is New in the Treatment of Smoldering Multiple Myeloma? J Clin Med. 2021 Jan 22;10(3):421. doi: 10.3390/jcm10030421. PMID: 33499196; PMCID: PMC7865294.
7. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019 Apr 8;9(4):44. doi: 10.1038/s41408-019-0205-9. PMID: 30962422; PMCID: PMC6453900.
8. Rosiñol L, García-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernández-García M, Granell M, de la Rubia J, et al. Benefit from autologous stem cell transplantation in primary refractory myeloma? Different outcomes in progressive versus stable disease. Haematologica. 2012 Apr; 97(4):61621. doi: 10.3324/haematol.2011.051441.
9. Vij R, Kumar S, Zhang MJ, Zhong X, Huang J, Dispenzieri A, et al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. Biol Blood Marrow. 2015 Feb;21(2):335-41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.10.023. Epub 2014 Nov 1.
10. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3279-87. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4626. Epub 2013 Jul 29.
11. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. Lancet. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85. doi: 10.1016/S01406736(10)61424-9. Epub 2010 Dec 9.
12. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1589-96. doi: 10.1182/blood2012-02-408922. Epub 2012 Jul 12.
13. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019 Oct 17;134(16):1337-45. doi: 10.1182/blood.2019000241.
14. Rosiñol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Ríos R, Hulin C, et al. Bortezomib-lenalidomide-dexamethasone vs. bortezomib-thalidomide-dexamethasone induction: integrated analysis of randomized controlled trials in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma. 17th International Myeloma Workshop, Boston. [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266393/ laura.rosiol.bortezomib-lenalidomide-dexamethasone.vs.html
15. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med. 2017 Apr 6;376(14):1311–20. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
16. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaleteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy for multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. Blood. 2016 May 26;127(21):2569-74. doi: 10.1182/blood-2016-01693580. Epub 2016 Mar 21.
17. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044. Epub 2016 Mar 14.
18. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multi-

ple myeloma. Blood. 2011 Nov 24;118(22):5752-8. doi: 10.1182/blood-2011-05-355081. Epub 2011 Aug 17.
19. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003 May 8;348(19):1875-83. doi: 10.1056/NEJMoa022340.
20. Van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica. 2007 Oct;92(10):1399-406. doi: 10.3324/haematol.11534.
21. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med. 2017;376(14):131120. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
22. Alegre A, Tomás JF, Martínez–Chamorro C, Gil-Fernández JJ, Fernández-Villalta MJ, Arranz R, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high–dose cyclophosphamide plus GM–CSF vs. G–CSF alone. Bone Marrow Transplant. 1997 Aug;20(3):211-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1700867.
23. Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Mar;20(3):295-308. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013. Epub 2013 Oct 17.
24. Arora S, Majhail NS, Liu H. Hematopoietic progenitor cell mobilization for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma in contemporary era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Apr;19(4):200-5. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.010. Epub 2018 Dec 20.
25. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. Br J Haematol. 2001 Sep;114(4):822-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03033.x.
26. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m2 melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m2 melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. Blood. 2002 Feb 1;99(3):731-5. doi: 10.1182/blood.v99.3.731.
27. Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, Ribersani M, Baldacci E, de Propris MS, et al. High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: comparison with a historical control. Acta Haematol. 2006;115:9-14. doi: 10.1159/000089459.
28. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan;19(1):69-74. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.009. Epub 2012 Aug 13.
29. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01631200. Epub 2016 Mar 21.
30. Giralt S, Costa LJ, Maloney D, Krishnan A, Fei M, Antin JH, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: longterm follow-up results from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102 trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Nov 19. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.018. [Epub ahead of print].
31. Gay F, Engelhardt M, Terpos E, Wäsch R, Giaccone L, Auner HW, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. Haematologica. 2018 Feb;103(2):197-211. doi: 10.3324/haematol.2017.17457. Epub 2017 Dec 7.
32. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome. J Clin Oncol. 2014 Sep 1;32(25):2712-7. doi: 10.1200/ JCO.2013.54.8164. Epub 2014 Jul 14.
33. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. Blood. 2013 Jun 6;121(23):4647-54. doi: 10.1182/blood-2012-11-464503. Epub 2013 Apr 24.
34. Straka C, Knop S, Vogel M, Müller J, Kropff M, Metzner B, et al. Bortezomib consolidation following autologous transplant equalizes the outcome for older patients with less intensive pretreatment compared to younger patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2016 Dec;128(22):516. doi: 10.1182/blood.V128.22.516.516.
35. Sonneveld P, Beksac M, van der Holt B, Dimopoulos MA, Carella AM, Ludwig H, et al. Consolidation followed by maintenance therapy versus maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). Blood. 2016 Dec;128(22):242. doi: 10.1182/blood.V128.22.242.242.
36. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Knust K, Bashey A, Devine SM, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), Bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD)

consolidation with Len maintenance (ACM), tandem autohct with Len maintenance (TAM) and autohct with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with multiple myeloma (MM): primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 StaMINA Trial). Blood. 2016 Dec;128(22):LBA-1. doi: 10.1182/blood.V128.22.LBA-1.LBA-1.

37. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-27. doi: 10.1016/S01406736(16)31594-X. Epub 2016 Dec 23.
38. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1782-91. doi: 10.1056/NEJMoa1114138.
39. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stemcell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1770-81. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.
40. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9. Epub 2018 Dec 14.
41. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371(10):895-905. doi: 10.1056/ NEJMoa1402888.
42. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3279-89. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679. Epub 2017 Jul 25.
43. Pulte ED, Dmytrijuk A, Nie L, Goldberg KB, McKee AE, Farrell AT, et al. FDA approval summary: lenalidomide as maintenance therapy after autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma. Oncologist. 2018 Jun;23(6):734-9. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0440. Epub 2018 Feb 7.
44. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Oncol. 2018 Oct 1;4(10):1389-97. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2961.
45. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guía AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. Leukemia. 2017 Sep;31(9):1922-7. doi: 10.1038/leu.2017.35. Epub 2017 Jan 23.
46. Ficha Técnica de Revlimid® e Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mantenimiento en mieloma múltiple. IPT, 17/2018. V1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_es.pdf. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid-mantenimiento-mieloma-multiple.pdf
47. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906-17. doi: 10.1056/NEJMoa1402551.
48. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018 Feb 8;378(6):518-28. doi: 10.1056/NEJMoa1714678. Epub 2017 Dec 12.
49. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2019 May 30;380(22):2104-15. doi: 10.1056/NEJMoa1817249.
50. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17. doi: 10.1056/NEJMoa0801479.
51. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. 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 Oct 6;370(9594):1209-18. doi: 10.1016/S01406736(07)61537-2.
52. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. 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 Apr;132(4):20512. doi: 10.1007/s00432-005-0074-4. Epub 2006 Jan 10.
53. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, López de la Guía A, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. Blood. 2012 Sep 27;120(13):2581-8. doi: 10.1182/blood2012-05-427815. Epub 2012 Aug 13.
54. Mateos MV, Martínez-López J, Hernández MT, Ocio EM, Rosiñol L, Martínez R, et al. Sequential vs. alternating

administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM. Blood. 2016 Jan 28;127(4):420-5. doi: 10.1182/blood-2015-08-666537. Epub 2015 Oct 23.

55. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):538-48. doi: 10.1016/S14702045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26.
56. Caers J, Garderet L, Kortüm KM, O'Dwyer ME, van de Donk NWCJ, Binder M, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. Haematologica. 2018 Nov;103(11):1772-84. doi: 10.3324/haematol.2018.189159. Epub 2018 Aug 31.
57. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011 May 5;117(18):4701-5. doi: 10.1182/blood-2010-10-299529. Epub 2011 Feb 3.
58. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia. 2009 Dec;23(12):2210-21. doi: 10.1038/leu.2009.174. Epub 2009 Oct 1.
59. López-Corral L, Sarasquete ME, Beà S, García-Sanz R, Mateos MV, Corchete LA, et al. SNP-based mapping arrays reveal high genomic complexity in monoclonal gammopathies, from MGUS to myeloma status. Leukemia. 2012 Dec;26(12):2521-9. doi: 10.1038/leu.2012.128. Epub 2012 May 8.
60. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, Cruz-Gordillo P, Lawrence MS, Auclair D, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. Cancer Cell. 2014 Jan 13;25(1):91101. doi: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
61. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016 Jun 16;127(24):2955-62. doi: 10.1182/blood-2016-01631200. Epub 2016 Mar 21.
62. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, Ashby TC, Bauer M, Davies F, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. Leukemia. 2019 Jan;33(1):159-70. doi: 10.1038/s41375-018-0196-8. Epub 2018 Jul 2.
63. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):e302-e12. doi: 10.1016/S14702045(19)30309-2.
64. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, Zamagni E, Aquerreta JD, Roche CL, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. Blood Cancer J. 2018 Oct 4;8(10):95. doi: 10.1038/s41408-018-0124-1.
65. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins DJ, et al. Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of Whole-Body MRI in myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019 Apr; 291(1):5-13. doi: 10.1148/radiol.2019181949. Epub 2019 Feb 26.
66. Ferraro R, Agarwal A, Martin-Macintosh EL, Peller PJ, Subramaniam RM. MR imaging and PET/CT in diagnosis and management of multiple myeloma. Radiographics. 2015 Mar-Apr; 35(2):438-54. doi: 10.1148/ rg.352140112.
67. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. Leuk Lymphoma. 2018 Aug;59(8):1981-5. doi: 10.1080/10428194.2017.1403020. Epub 2018 Jan 8.
68. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):341220. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242. Epub 2005 Apr 4.
69. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267. Epub 2015 Aug 3.
70. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Puig N, Contreras-Sanfeliciano T, Pontes R, Corral-Mateos A, et al. Blood monitoring of circulating tumor plasma cells by next generation flow in multiple myeloma after therapy. Blood. 2019 Dec 2;134(24):2218-2222.

4 MIELOMA EN RECAÍDA

4.1. TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

De la misma manera que en la primera línea, la recaída debe manejarse con un tratamiento combinado y en principio de manera continuada con todos los fármacos o manteniendo alguno(s) de ellos en función de la tolerancia mostrada por el paciente. Un aspecto clave del tratamiento de la recaída es establecer el grado de sensibilidad o resistencia a los fármacos empleados con anterioridad. Las siguientes definiciones del IMWG[1] determinan distintas categorías de pacientes, atendiendo a la respuesta clínica del MM a los tratamientos:

- **MM refractario:** No presenta respuesta al tratamiento de rescate, siendo por lo tanto un mieloma no respondedor. Dentro del mismo pueden considerarse los siguientes dos grupos:
  - » MM primariamente refractario: en ningún momento alcanza respuesta, ni siquiera menor.
  - » MM recaído y refractario: es aquel MM que alcanzó respuesta en un tratamiento anterior, pero que progresa durante el tratamiento o antes de 60 días de una vez finalizado el tratamiento.

- **MM en recaída:** Es aquel que progresa tras un periodo sin tratamiento sin que exista cumplimiento de los criterios del MM refractario. Es decir, MM que ha conseguido cuando menos una respuesta menor que se ha prolongado al menos durante un período de 60 días, después de completada la línea terapéutica.

Aunque es posible obtener algún tipo de respuesta con combinaciones o dosis distintas de fármacos a los que el paciente ya se ha demostrado refractario, la evidencia apoya el uso preferente de combinaciones con fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto o al menos a los que no haya demostrado refractariedad.

4.1.1. Revisión de la evidencia en primera recaída

A continuación, se relatan las estrategias terapéuticas a seguir en el caso de los pacientes de MM que presenten recaídas, según el tipo tratamiento a utilizar o empleado después de la primera línea. Así mismo y con respecto a la evidencia científica actual, se comentan cuáles opciones se encuentran disponibles en nuestro país, y aquellas que disponen de precio reembolso.

4.1.1.1. Progresión del paciente no expuesto o sensible a lenalidomida

Las combinaciones triples basadas en lenalidomida y dexametasona han mostrado un mayor beneficio en aquellos pacientes que han recibido un tratamiento de primera línea basado en bortezomib y limitado en el tiempo, como la combinación VMP. De la misma manera, esta combinación también ha demostrado un mayor beneficio en los pacientes que en primera línea han sido tratados mediante inducción y TAPH sin mantenimiento posterior.

La evidencia científica a este respecto se basa en cuatro ensayos pivotales, que evaluaron Rd frente a la combinación de Rd con carfilzomib[2,3], ixazomib[4], daratumumab[5,6] y elotuzumab[7]. La combinación de Dara-Rd es la que ha proporcionado SLP más prolongada, seguida de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRD), si bien KRD es la única que, hasta el momento, ha mostrado beneficio en SG. Los resultados se resumen en la **Tabla 1**. Cabe además apuntar, que tanto elotuzumab como ixazomib no disponen de precio reembolso en el país.

Tabla 1. Resumen de los principales datos de eficacia de los esquemas terapéuticos con lenalidomida aprobados para el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída precoz (1-3 líneas)

Tratamientos para pacientes candidatos a esquemas con lenalidomida				
	POLLUX Dara-Rd vs. Rd	ASPIRE KRD vs. Rd	ELOQUENT-2 EloRD vs. Rd	TOURMALINE-MM1 IxaRd vs. Rd
SLP, HR (IC 95%)	0,44 (0,35–0,55)	0,670 (0,558–0,803)	0,71 (0,59-0,86)	0,74 (0,59-0,94)
Meses	44,5 vs. 17,5	26,3 vs. 17,6	19,4 vs. 14,9	20,6 vs. 14,7
TRG	93% vs. 76%	87% vs. 66%	79% vs. 66%	78% vs. 71%
RC	57 (30% EMR) vs. 23%	32% vs. 9,3%	NR	11,7% vs. 6,6%
SG, HR (IC 95%)	0,63 (0,43-0,95)	0,79 (0,63 – 0,99)	0,78 (0,63-0,95)	NR
Meses	NR	48 vs. 40	43,7 vs. 39,6	NR

Dara-Rd: daratumumab-lenalidomida-dexametasona. EloRD: elotuzumab-lenalidomida-dexametasona. EMR: enfermedad mínima residual. HR: *hazard ratio*. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. IxaRd: ixazomib-lenalidomida-dexametasona. KRD: carfilzomib-lenalidomida-dexametasona. NR: no reportado. RC: respuesta completa. Rd: lenalidomida-dexametasona. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. TRG: tasa de respuestas globales.

4.1.1.2. Paciente en progresión durante el tratamiento con lenalidomida

En este apartado se relata la evidencia científica con respecto a la estrategia terapéutica a seguir en los pacientes refractarios a lenalidomida. En este caso, los conocimientos actuales apuntan a que estos pacientes deben ser tratados con combinaciones basadas en los siguientes fármacos: bortezomib (pacientes no expuestos o no resistentes y sin toxicidad relevante en exposición previa al fármaco), inhibidores de proteasoma (IP) de segunda generación como carfilzomib, AcMo anti-CD38 o pomalidomida.

Sobre la evidencia científica al respecto de los pacientes refractarios a lenalidomida, existen diversos ensayos pivotales que han comparado VD frente a VD con un tercer fármaco (daratumumab[8,9], pomalidomida[10] y panobinostat[11]), demostrando en todos los casos superioridad del triplete frente a VD. En el momento actual, está aprobada la financiación del tratamiento con DVd en nuestro país para DVd. Con respecto a carfilzomib y dexametasona (Kd), también se ha demostrado superior a VD y además, también dispone de indicación[12] (**Tabla 2**). Se excluyen por el momento de la presente evaluación tanto los ensayos en fase III de bortezomib y dexametasona con venetoclax [ensayo interrumpido por exceso de mortalidad en la rama experimental, pero que desaparece en los pacientes con t(11;14)] como los resultados procedentes del ensayo con selinexor (en marcha en la actualidad y con resultados positivos, pero que no está disponible en nuestro medio todavía).

Tabla 2. Resumen de los principales datos de eficacia de los esquemas terapéuticos aprobados para el tratamiento de pacientes con MM en recaída precoz (1-3 líneas) en pacientes refractarios/intolerantes a lenalidomida

Tratamientos para pacientes refractarios/intolerantes a lenalidomida (basados en IP)			
	CASTOR Dara-Vd vs. VD	ENDEAVOR Kd vs. VD	OPTIMISMM PVd vs. VD
% pacientes expuestos a lenalidomida	36 vs. 49	38,1 vs. 38	100 vs. 100
% pacientes refractarios a lenalidomida	24 vs. 33	24,4 vs. 26	71 vs. 69
SLP, HR (IC 95%)	0,31 (0,25-0,40)	0,53 (0,44-0,63)	0,61 (0,49-0,77)
Meses	16,7 vs. 7,1	18,7 vs. 9,4	11,2 vs. 7,1
TRG	85 vs. 63	77 vs. 63	82,2 vs. 50
RC	30 vs. 10	13 vs. 6	15,7 vs. 4
SG, HR (IC 95%)	0,63 (0,43-0,95)	0,79 (0,65-0,96)	NR
Meses	NR	47,6 vs. 40	NR

Dara-Vd: daratumumab-bortezomib-dexametasona. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. Kd: carfilzomib-dexametasona. HR: *hazard ratio*. NR: no reportado. IP: inhibidores de proteasoma. PVd: pomalidomida-bortezomib-dexametasona. RC: respuesta completa. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. TRG: tasa de respuestas globales. VD: bortezomib-dexametasona.

En el momento de elaboración del presente documento, y en relación a los tratamientos relatados, tan solo la combinación de daratumumab, bortezomib y dexametasona (Dara-Vd)[8] y carfilzomib y dexametasona (Kd)[12] disponen de precio reembolso. También es importante destacar que la proporción de pacientes refractarios a lenalidomida incluidos en los estudios de Dara-Vd (CASTOR) o Kd (ENDEAVOR) es baja, por lo que los datos procedentes de los mismos deben ser valorados bajo esa premisa. Por el contrario, el estudio OPTIMISMM, de combinación con pomalidomida (PVd), si incluyó una mayoría de pacientes resistentes a lenalidomida. Sin embargo, este tratamiento no dispone de precio reembolso en nuestro país en la actualidad. Ya por último, y con respecto a la combinación con panobinostat, esta presenta un perfil de seguridad menos favorable y además no dispone de financiación pública.

Una diferente estrategia debe tomarse en aquellos pacientes que presenten refractariedad a lenalidomida y además intolerancia o refractariedad a bortezomib. En este caso, lo indicado sería optar por combinaciones basadas en carfilzomib o en pomalidomida. De todas las combinaciones posibles, en el momento en que se escribe esta guía, la única opción aprobada y disponible es la del tratamiento con carfilzomib-dexametasona. Existen otras alternativas que se encuentran en proceso de aprobación, como es la combinación de Kd y anticuerpos monoclonales (daratumumab e isatuximab). Así, la combinación de Dara-Kd (daratumumab, carfilzomib, dexametasona) ha sido evaluada en un ensayo fase 3 randomizado comparado con Kd (estudio CANDOR) demostrando un aumento de las respuestas globales (84,3% para DKd vs. 74,7% para Kd), respuestas profundas (≥MBRP: 69,2% vs. 48,7%) y ventaja en SLP para la rama con daratumumab (mediana de SLP no alcanzada para DKd vs. 15,8 m para Kd; HR: 0,63). Asi mismo, recientemente se han comunicado los resultados del estudio IKEMA, que ha comparado isatuximab-Kd frente a Kd. En dicho estudio la rama con isatuximab también fue superior al tratamiento estándar con una tasa de MBRP o superior de 72% para isatuximab, carfilzomib, dexametasona (Isa-Kd) (56% para Kd) y una ventaja en SLP con una mediana no alcanzada para Isa-Kd y de 19,15 meses para Kd (HR: 0,53, p = 0,0007) con una mediana de seguimiento de 20,7 m. Otras opciones futuras incluirán la combinación de daratumumab-pomalidomida-dexametasona que se está evaluando en un ensayo fase 3 para pacientes en recaída tras 1.9 o 2.9 línea y refractariedad a la lenalidomida (estudio APOLLO). Ninguno de estos 3 esquemas está aprobado en el momento actual.

Futura ediciones de esta guía podrán reflejar los resultados de estos ensayos. Así mismo se actualizarán las consiguientes evaluaciones por parte de las autoridades reguladoras españolas.

4.1.1.3. Progresión resistente a daratumumab en pacientes no expuestos a lenalidomida

En situación de progresión bajo mantenimiento con daratumumab (ejemplo esquema Dara-VMP), la combinación de elección entre las descritas previamente es KRD, si bien en el estudio que evaluó KRD no hubo pacientes expuestos a daratumumab.

4.1.2. Tratamiento de segunda recaída y posteriores (Tabla 3)

En aquellos pacientes en los que se ha producido una segunda recaída, la estrategia de tratamiento puede incluir a las combinaciones discutidas en el apartado anterior siempre que no se produzcan criterios de refractariedad para ninguno de los fármacos. En pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento y refractarios a lenalidomida y bortezomib, se dispone de datos de evidencia fase III para Pd[13]. En la actualidad, para este tipo de pacientes, también existen datos de un estudio fase II, haciendo uso de daratumumab en monoterapia[14,15]. En los siguientes apartados se explicarán en profundidad estas y otras alternativas, correspondientes a la tercera línea de tratamientos del MM.

Tabla 3. Resumen de los principales datos de eficacia de los esquemas terapéuticos aprobados para el tratamiento del MM en recaída y refractario tras 2 o más líneas previas

Tratamientos para pacientes candidatos a esquemas con lenalidomida		
	MM-003 Pd vs. HiDex	**SIRIUS Daratumumab**
SLP, HR (IC 95%)	0,48 (0,39-0,60)	3,7 (2,8-4,6)
Meses	4 vs. 1,9	3,7
TRG	31% vs. 3%	30%
RC	1% vs. 0%	4,7%
SG, HR (IC 95%)	0,72 (0,43-0,95)	17,5 (13,7–NA)
Meses	13,1 vs. 8,1	17,5

HiDex: altas dosis de dexametasona. HR: *hazard ratio*. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. NA: no alcanzado. Pd: pomalidomida-dexametasona. RC: respuesta completa. SG: supervivencia global. SLP: supervivencia libre de progresión. TRG: tasa de respuestas globales.

4.1.2.1. Pomalidomida-dexametasona y combinaciones

En el caso de pomalidomida-dexametasona (Pd), en el estudio NIMBUS (MM-003) fue evaluada frente a altas dosis de dexametasona. Adicionalmente, en el estudio no aleatorizado de extensión (MM-010, STRATUS), en pacientes expuestos y resistentes tanto a bortezomib como a lenalidomida, se realizó la comparación de los mismos tratamientos.

La SLP con Pd fue de 4 meses frente a 1,9 meses en el grupo de control (HR: 0,48 [IC 95% 0,39 - 0,60]; $p < 0,0001$). La combinación también fue superior en cuanto a tasa de respuestas globales (RG) y en SG. La toxicidad fue básicamente hematológica con pocos efectos adversos graves. El estudio de extensión confirmó los resultados en términos de eficacia y toxicidad.

El tratamiento con Pd está indicado en pacientes no paliativos que han recibido al menos dos líneas previas incluyendo bortezomib y lenalidomida. En estudios fase II se ha demostrado un posible beneficio de la adición de ciclofosfamida a Pd[16], y un estudio aleatorizado fase II demuestra superioridad en términos de respuesta y SLP de elotuzumab y Pd sobre Pd[17]. Igualmente, aunque no está disponible en España en el momento actual, la combinación de isatuximab-pomalidomida-dexametasona ha sido aprobada recientemente por la EMA en base a los resultados del estudio randomizado fase III (ICARIA) que comparó isatuximab, pomalidomida, dexametasona (Isa-Pd) y Pd. En este estudio la combinación con isatuximab demostró superioridad en TRG (60,4% Isa-Pd vs. 35,3% Pd) así como en SLP (11,53 m Isa-Pd vs. 6,47 m Pd, HR: 0,59, $p = 0,001$).

4.1.2.2. Daratumumab en monoterapia

Daratumumab dispone de indicación para pacientes a partir de la tercera línea refractarios a bortezomib y lenalidomida, de acuerdo a los resultados de un ensayo fase II de brazo único (SIRIUS) que demostró SLP de 4 meses y SG de 20,1 meses con una tasa de RG de 30% y un buen perfil de seguridad.

Daratumumab no se ha comparado en ningún ensayo con Pd ni con Kd. Adicionalmente, daratumumab forma parte de las combinaciones de elección en líneas previas de tratamiento. Puede considerarse su uso en pacientes no expuestos previamente a daratumumab, resisten- tes a lenalidomida y a bortezomib (en caso contrario serían preferibles las opciones Dara-Rd o Dara-Vd, respectivamente). La formulación subcutánea (s.c.) de daratumumab comparada con la formulación intravenosa (i.v.) ha demostrado, en el estudio aleatorizado COLUMBA, una menor incidencia de reacciones a la infusión y una eficacia similar. Daratumumab s.c. ya está aprobado por la EMA y disponible en España tanto para uso en monoterapia como en cualquiera de las combinacio- nes aprobadas.

4.1.2.3. Terapia dirigida frente a BCMA

Belantamab mafodotin es un anticuerpo monoclonal inmunoconjugado de acción directa sobre el receptor del BCMA (*B cell maturation antigen*), formado por un anticuerpo monoclonal IgG1K humanizado y una citotoxina, maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF, *maleimidocaproyl monomethylauristatin F*). Ha sido recientemente aprobado por la EMA para pacientes con MM en recaída y/o refractarios que hayan recibido al menos cuatro terapias y que incluya IP, IMiD y AcMo anti-CD38, mostrando progresión de la enfermedad bajo la última línea de tratamiento. La eficacia y seguridad de belantamab mafodotin ha sido evaluada en un ensayo clínico de registro fase 2 (DREAMM-2) en donde el 100% de los pacientes eran triples-refractarios. La dosis fue de 2,5 mg/Kg en ciclos de tres semanas y la tasa global de respuestas fue del 32%, con una mediana de SG de 13,7 meses y una duración de la respuesta de 11 meses. Este anticuerpo está disponible en un programa de acceso expandido, pero todavía no reembolsado en el país.

4.1.2.4. Selinexor

El segundo fármaco que ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y que tiene en marcha un programa de uso expandido en España es el inhibidor de exportina nuclear (XPO-1) selinexor. En combinación con dexametasona ha demostrado en un ensayo fase II una TRG del 26,2% con una mediana de SLP de 3,7 meses en una población de pacientes refractarios a 5 clases de fármacos. La combinación selinexor y dexametasona no está financiada en el país, pero sí existe un programa de acceso expandido para pacientes triples refractarios.

Por último, en pacientes no candidatos a ninguno de los tratamientos expuestos anteriormente se podría valorar: i) reutilizar alguno de los fármacos utilizados en líneas previas si fueron sensibles; ii) quimioterapia clásica (esquemas tipo VBAD/VBMCP, PACE, entre otros); iii) TAPH si el paciente fuera candidato.

En relación con el TAPH, en el momento de la recaída se deben tener en cuenta 2 aspectos:

1. La evidencia actual disponible sobre la eficacia del TAPH en recaída es escasa y no existen estudios que comparen su eficacia frente a los nuevos esquemas.
2. Se podría valorar en aquellos pacientes en los que la duración de la respuesta al primer TAPH ha sido larga (> 2-3 años, en función de si han recibido mantenimiento o no). En pacientes con recaídas precoces tras TAPH esta opción estaría desaconsejada.

En esta guía no se discute la indicación de trasplante alogénico, ya que los datos disponibles son muy escasos como para dar una recomendación. Podría valorarse en caso de pacientes con recaídas precoces tras tratamiento de primera línea que dispongan de un donante adecuado y siempre que se logre previamente una RC, idealmente con EMR negativa soste- nida. Siempre se debe discutir su idoneidad a la luz de los tratamientos actuales disponibles y la posibilidad de tratamiento dentro de ensayo clínico. Futuras ediciones de esta guía podrán determinar indicaciones de trasplante alogénico, una vez recopilada la información de los pertinentes estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006 Sep;20(9):1467-73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284. Epub 2006 Jul 20.
2. Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, et al. Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd): final analysis from the randomized phase 3 aspire trial. Blood. [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 14];130(Suppl 1):743. Available from: https://ashpublications.org/ blood/article/130/Supplement%201/743/83661/Ove- rall-Survival-OS-of-Patients-with-Relapsed
3. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321. Epub 2014 Dec 6.
4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282.
5. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, Bahlis N, White DJ, Benboubker, et al. Four-year follow-up of the phase 3 Pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2019 Nov;134(Suppl 1):1866. doi: 10.1182/blood-2019-123483.
6. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Pollux. Blood. [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Apr 14];130(Suppl 1):739. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supple- ment%201/739/83608/Daratumumab-Lenalidomi- de-and-Dexamethasone-DRd
7. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A,White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. Epub 2015 Jun 2.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
9. Usmani SZ, Mateos M-V, Lentzsch S, Quach H, Capra M, Ovilla R, et al. Efficacy of daratumumab in combination with standard of care regimens in lenalidomide-exposed or -refractory patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 studies. Blood. 2018 Nov;132(Suppl 1):3288. doi: 10.1182/blood-2018-99-112669.
10. Richardson PG, Oriol A, Beksac M,Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):781-94. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4. Epub 2019 May 13.
11. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1195-206. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1. Epub 2014 Sep 18.
12. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A,Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/ S1470-2045(15)00464-7. Epub 2015 Dec 5.
13. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055-66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. Epub 2013 Sep 3.
14. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4. Epub 2016 Jan 7.
15. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 7;128(1):37-44. doi: 10.1182/blood-2016-03-705210. Epub 2016 May 23.
16. Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016 May 26;127(21):2561-8. doi: 10.1182/blood-2015-11-682518. Epub 2016 Mar 1.
17. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2018;379(19):1811-22. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.

5 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA. CRITERIOS RECOMENDADOS

5.1. ¿CÓMO Y CUÁNDO EVALUAR LA RESPUESTA?

Antes de cada ciclo de tratamiento debe realizarse una evaluación al paciente con MM. En la **Tabla 1** se detallan las pruebas necesarias para valorar la respuesta de acuerdo con las recomendaciones del IMWG[1]. Las pruebas deben adaptarse a cada paciente, de manera individualizada y según los resultados de los estudios basales. Además, deben adaptarse al grado de respuesta alcanzado en cada momento[1].

Según los resultados de los estudios basales del paciente

Los resultados basales del paciente definen las pruebas que se deben realizar para valorar su MM.

En el caso de que el paciente tenga una enfermedad medible (CMs ≥ 1g/dL y/o CMo ≥ 200 mg/día), se valorará la respuesta al tratamiento mediante electroforesis en suero (EFs) y electroforesis en orina (EFo), o mediante la determinación CLLs. En aquellos pacientes monitorizados mediante las CLLs (en lugar de la EFo), debe solicitarse también periódicamente una EFo de 24 horas para confirmar los resultados y valorar otros parámetros relevantes como la posible presencia de albuminuria.

Los pacientes de MM sin enfermedad medible deben valorarse de manera distinta, existiendo tres opciones distintas, dependiendo de la clasificación clínica.

En el caso de los pacientes de MM sin enfermedad medible, pero en los que la concentración sérica basal de la CLL afecta es ≥ 10 mg/dL y el cociente de CLLs es anormal (< 0,26 o > 1,65), se debe valorar la respuesta al tratamiento mediante la determinación de las CLLs.

Es diferente para aquellos pacientes sin enfermedad medible, no monitorizables mediante CLLs, que basal mente tienen ≥ 30% de CP en MO. En este caso pueden seguirse mediante estudios medulares periódicos (aspirado o biopsia) o mediante PET-TC[2]. La frecuencia del seguimiento puede determinarse en función de la evolución de otros parámetros clínicos, como por ejemplo, Hb, Ca y creatinina.

El tercer caso de pacientes sin enfermedad medible, es el de aquellos que tampoco pueden ser monitorizados mediante CLLs, pero que presentan valores < 30% de CP en MO (enfermedad extramedular pura). En este caso, la enfermedad debe seguirse con PET-TC. Si presentan al menos una lesión con un diámetro (Ø) ≥ 2 cm, la prueba debe repetirse cada 3-4 ciclos de tratamiento, hasta que las lesiones se estabilicen o se alcance RC.

Según el grado de respuesta / situación de la enfermedad

Durante el seguimiento del paciente, las pruebas que se deben realizar dependen del grado de respuesta y de la situación de la enfermedad.

Cuando se sospeche que el paciente ha alcanzado RC hay que solicitar CLLs, EF e IF en suero y en orina de 24 horas. En el caso de que la orina muestre resultado negativo durante el diagnóstico, esta prueba dejaría de ser necesaria[3]. Además, antela sospecha de que el paciente pueda haber alcanzado RC, hay que solicitar un estudio de MO con determinación de EMR y PET-TC (si estaba presente de manera basal y era positivo).

En los pacientes en los que se sospeche progresión de la enfermedad se debe realizar otro protocolo. En este caso hay que solicitar pruebas de EF e IF en suero, EF en orina, CLLs, Hb, Ca y creatinina. Además, también es recomendable llevar a cabo una prueba de imagen (PET-TC, RM o TC de baja dosis)[4]. No siempre es necesario llevar a cabo un estudio medular (aspirado o biopsia), pero puede ser de ayuda en caso de duda sobre el estado de la enfermedad. Esta prueba es útil para determinar posibles cambios genéticos en las CP tumorales, así como para valorar la elegibilidad del paciente para un ensayo clínico.

Tabla 1. Pruebas a solicitar basalmente y durante el seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con MM según los criterios del IMWG

	Cada ciclo	Si EF negativa	Si posible RC	Si posible progresión
EF en suero (si CMs ≥ 1 g/dL)	X	-	X	X
IF en suero (siempre)	-	X	X	X
EF en orina (si CMo ≥ 200 mg/24h)	X	-	X	X
IF en orina (siempre)	-	X	X	-
CLL suero				
Si CMs < 1 g/dL, CMo < 200 mg/24h, CLL afecta ≥ 10 mg/dL	X	-	X	X
Siempre	-	-	X	X
Aspirado o biopsia de MO				
Si CMs < 1 g/dL, CMo < 200 mg/24h, CLL afecta ≤ 10 mg/dL, ≥ 30% de CP en MO	X[1]		X	
Siempre			X	
Plasmocitoma (en PET-TC)				
Si CMs < 1 g/dL, CMo < 200 mg/24h, CLL afecta ≤ 10 mg/dL < 30% de CP en MO, ≥ 1 lesión de Ø ≥ 2 cm	X[1]		X	
Siempre			X	
Hemoglobina, Ca, creatinina	X			X

[1] Repetir cada 3-4 ciclos hasta alcanzar RC o estabilidad de la enfermedad o cuando se considere adecuado clínicamente y si existe sospecha de progresión.
CLL: cadenas ligeras libres. CMo: componente monoclonal en orina. CMs: componente monoclonal en suero. CP: células plasmáticas. EF: electroforesis. IF: inmunofijación. IMWG: International Myeloma Working Group. MM: mieloma múltiple. MO: médula ósea. RC: respuesta completa.

5.2. ¿QUÉ CRITERIOS Y PARÁMETROS UTILIZAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL PARA MEDIR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

La medida de la respuesta al tratamiento de los pacientes debe ser medida para conocer el estado de la enfermedad. El IMWG ha establecido recomendaciones con respecto a los criterios de respuesta de los pacientes al tratamiento (**Tabla 2**)[1]. Debemos hacer uso de los mismos en la práctica clínica para evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con MM.

Tabla 2. Criterios de respuesta al tratamiento para pacientes con MM del IMWG[1]

Respuesta completa estricta	RC + cociente de CLLs normal + ausencia de CP clonales en MO[1].
Respuesta completa	IF negativa en suero y orina + no evidencia de plasmocitomas + < 5% CP en MO. En casos sin CM medible en suero ni en orina se requiere también un cociente de las CLLs normal.
Muy buena respuesta parcial	↓ ≥ 90% del CMs con CMo < 100 mg/24h o CM (sérico y urinario) detectable solo en la IF (no en la EF).
Respuesta parcial	↓ ≥ 50% del CMs + ↓ > 90% del CMo < 200 mg/24h. En casos sin CM medible en suero ni en orina, ↓ ≥ 50% diferencia (CLL afecta – CLL no afecta). En casos sin CM medible en suero ni en orina, no evaluables mediante las CLLs pero con > 30% de CP en MO basalmente, ↓ ≥ 50% del porcentaje de CP en MO. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos[2].
Respuesta mínima	↓ ≥ 25% pero ≤ 49% del CMs + ↓ 50%-89% del CMo de 24 horas. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos[2].
Enfermedad estable	No se cumplen los criterios de RC, MBRP, RP, RM ni progresión.
Progresión	↑ 25% del valor mínimo alcanzado en alguno de los siguientes parámetros: • CMs (el incremento absoluto debe ser ≥ 0,5 g/dL); un aumento del CMs ≥ 1 g/dL implica progresión si el CM mínimo alcanzado era ≥ 5 g/dL. • CM en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h). • Diferencia (CLL afecta - CLL no afecta) (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dL), en casos sin CM medible en suero ni en orina. • Porcentaje de CP en MO (el incremento absoluto debe ser ≥ 10%), en casos sin CM medible ni en suero ni en orina y no evaluables mediante las CLLs. Aparición nuevas lesión/es óseas, ↑ ≥ 50% del tamaño[2] de > 1 lesión o en el Ø mayor de una lesión preexistente de > 1 cm de eje corto. ↑ ≥ 50% en las CP circulantes (≥ 200/µL) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral.
Recaída clínica	Aparición de ≥ 1 de los siguientes: • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB). • Aparición de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas. • ↑ evidente del tamaño[2] de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes (↑ ≥ 50% y ≥ 1 cm). • Hipercalcemia (> 11 mg/dL). • ↓ de la hemoglobina ≥ 2 g/dL atribuible a la enfermedad de base. • ↑ de la creatinina ≥ 2 mg/dL. • Síntomas de hiperviscosidad secundaria la paraproteína.

[1] Por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia (κ/λ≤ 4:1 o ≥ 1:2 en 100 CP, para pacientes con CM κ y λ, respectivamente).
[2] Las medidas de los plasmocitomas/lesiones óseas deben obtenerse de los resultados de una PET-TC ("parte TC"), de una RM o de una TC convencional. El tamaño tumoral a considerar es la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones identificadas. Para pacientes que solo tengan afectación cutánea las lesiones deben medirse con una regla o similar.
CLL: cadenas ligeras libres. CLLs: cadenas ligeras libres en suero. CM: componente monoclonal. CMo: componente monoclonal en orina. CMs: componente monoclonal en suero. CP: células plasmáticas. CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas. EF: electroforesis. IF: inmunofijación. IMWG: International Myeloma Working Group. MBRC: muy buena respuesta parcial. MM: mieloma múltiple. MO: médula ósea. RC: respuesta completa. RM: respuesta mínima.

5.3. PAPEL DE LA DETERMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL. TÉCNICAS DISPONIBLES

La calidad y profundidad de la respuesta en el tratamiento del MM ha mejorado sustancialmente en la última década debido al tratamiento con nuevos agentes y a la evolución de los protocolos de manejo de los pacientes. Es por ello que en la última definición de criterios de respuesta en MM del IMWG se ha incorporado un nuevo concepto, el de enfermedad mínima/medible residual (EMR)[1] (**Tabla 3**). Su definición es posible ya que ahora es posible la detección de la enfermedad presente por debajo de niveles medibles por métodos convencionales. Según estos criterios internacionales, la evaluación de EMR debe ser realizada con una técnica con una sensibilidad de al menos 10^{-5}. Esto supone la detección de una célula plasmática patológica en una muestra de 100.000, hito no alcanzado hasta ahora con las técnicas convencionales.

Tabla 3. Nuevos criterios de respuesta IMWG[1]

	NUEVOS CRITERIOS DE RESPUESTA
EMR negativa por citometría	No CP aberrantes por CMF con sensibilidad > 10^{-5}. CMF de nueva generación/EuroFlow (método validado).
EMR negativa por molecular	Ausencia de secuencias clonales (< 2 iguales) mediante plataforma. Lymphosight® (ahora Clonosight™) (o método equivalente) con una sensibilidad > 10^{-5}.
EMR negativa más imagen negativa por PET-TC	EMR negativa en MO (por citometría o secuenciación) + imagen negativa.
EMR negativa mantenida	EMR negativa en MO (por citometría o secuenciación) + imagen negativa. Confirmada en otra determinación al año.

CMF: citometría de flujo. CP: células plasmáticas. EMR: enfermedad mínima/medible residual. IMWG: International Myeloma Working Group. MO: médula ósea. PET-TC: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)-tomografía computarizada.

Para lograr la evaluación de la EMR debe llevarse a cabo un protocolo con las siguientes premisas:

- **Muestra:** la determinación de la EMR en MM se realiza evaluando la enfermedad de manera exclusiva en la MO. Con técnicas muy sensibles se podría detectar también la presencia de CPCs, pero de momento se considera exploratorio.

- **Momentos:** la determinación de EMR se realizará en función del esquema de tratamiento, así como del tipo de pacientes.
  - » Mediciones repetidas de EMR son aconsejables durante el seguimiento para constatar el concepto de EMR negativa sostenida (EMR negativa durante al menos 1 año con técnica de imagen también negativa). En siguientes determinaciones se especificaría la duración de la EMR negativa (por ejemplo, EMR negativa a 5 años)[5].

- **Técnicas:** tanto la citometría de flujo de nueva generación (NGF, *next generation flow*), como la NGS son las técnicas recomendadas y que permiten realizar una determinación de EMR en MM. Además, la PET-TC es la prueba de imagen recomendada para evaluar niveles de enfermedad mínimos a nivel de imagen y establecer de esta manera la categoría EMR más imagen negativa.

Podemos añadir algunos datos sobre las técnicas empleadas en el diagnóstico de la EMR, de manera que el especialista tenga una mejor comprensión de las mismas. La NGF incorpora marcadores de superficie e intracitoplásmicos (κ y λ) para poder diferenciar las células plasmáticas normales de las patológicas clonales. Su sensibilidad también es mayor debido a la incorporación de nuevos protocolos de lisado, lo que permite analizar 10 millones de células y así alcanzar un nivel de 10^{-5} de sensibilidad[5].

Por su parte, las técnicas de NGS amplifican todos los posibles reordenamientos de las Ig y de esta manera logran identificar los reordenamientos clonales (definidos arbitrariamente como las secuencias con una frecuencia > 5%). Tras el tratamiento se busca el reordenamiento clonal entre las secuencias, y se logra una alta especificidad y sensibilidad en la detección[6].

Son varias las limitaciones de estas dos técnicas, siendo las más importantes la falta de evaluación de la EE, así como la posibilidad de la presencia de falsos negativos en las muestras hemodiluídas. La **Tabla 4** muestra la comparación entre las ventajas e inconvenientes tanto de NGF como de NGS.

Ambas técnicas pueden ser empleadas de manera indistinta el seguimiento del paciente, siempre que se asegure una sensibilidad mayor de 10^{-5}. Siempre debe realizarse la misma técnica durante el seguimiento y no usarlas indistintamente. De esta forma podemos obtener datos comparables y podremos así evaluar la evolución del posible estado de EMR en el tiempo.

Desde un punto de vista del impacto clínico, la obtención de una EMR negativa tras el tratamiento en pacientes con MM se ha asociado con una prolongación significativa tanto de la SLP como la SG. Este hecho se muestra independientemente de la técnica utilizada para la detección de EMR[7,8].

Tabla 4. Comparación entre las técnicas de citometría y secuenciación de nueva generación para la determinación de EMR en MM

	NGF	NGS
Máxima sensibilidad alcanzada	10^{-5}-10^{-6}	10^{-6}
Aplicabilidad	100%	92%-96%
Necesidad muestra de diagnóstico	No	Sí
Cantidad de muestra	10-20 millones células	1-10 millones de células
Procesamiento	En menos de 48 horas	Diferido
Tiempo de resultados	En horas	En 7-15 días
Evaluación calidad muestra	Sí	No
Estandarización	Sí (EuroFlow)	En marcha (EuroMRD)
Utilidad demostrada en estudios clínicos	Sí	Sí
Disponibilidad	Sí, en laboratorios particulares	Limitada a servicios comerciales

EMR: enfermedad mínima residual. MM: mieloma múltiple. NGF (*next generation flow*): citometría de flujo de nueva generación. NGS (*next generation sequencing*): secuenciación de nueva generación.

Si bien hay una extensa evidencia científica para considerar que la obtención de EMR negativa es un factor favorable en la evolución de la enfermedad, en la actualidad la mayoría de las guías consideran que solo debe tenerse en cuenta el criterio de EMR en el contexto de ensayos clínicos. Estudios en marcha[9,10] y otros futuros dictaran su uso en el contexto habitual de la práctica clínica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en algunas situaciones su información puede ser útil para tomar decisiones terapéuticas. Su integración, debe utilizarse como un dato más a valorar por el clínico, dentro de toda la información que se obtenga acerca del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
2. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):e206-17. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
3. Lahuerta JJ, Jiménez-Ubieto A, Paiva B, Martínez-López J, González-Medina J, et al. Role of urine immunofixation in the complete response assessment of MM patients other than light-chain-only disease. Blood. 2019; 133(25):2664-2668.
4. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017 Oct;31(10):2094-103. doi: 10.1038/leu.2017.29. Epub 2017 Jan 20.
5. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):e302-12. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2.
6. Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, González M, Barrio S, Ayala R, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Blood. 2014 May 15;123(20):3073-9. doi: 10.1182/blood-2014-01-550020. Epub 2014 Mar 19.
7. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. JAMA Oncol. 2017 Jan 1;3(1):28-35. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3160.
8. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordón L, Cedena MT, Puig N, et al. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2900-10. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517. Epub 2017 May 12.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096.
10. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1228-63. doi: 10.1200/JCO.18.02096. Epub 2019 Apr 1.

6 SITUACIONES ESPECIALES

Existen una serie de situaciones dentro de los pacientes con MM, que requieren llevar a cabo una serie de protocolos distintos. Es el caso de algunas de las comorbilidades existentes en estos pacientes, siendo algunas de ellas bastante frecuentes, como el caso de la IR. En este capítulo abordaremos las estrategias que se deben llevar a cabo en cada caso, para un correcto seguimiento y tratamiento de los pacientes y en función de la evidencia científica actual.

6.1. RECOMENDACIONES DE MANEJO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL. CRITERIOS DE RESPUESTA

6.1.1. Generalidades

Se estima que la incidencia de IR en los pacientes con MM oscila entre un 20%-50%. El porcentaje de esta insuficiencia en los pacientes con MM de nuevo diagnóstico es del 20% y sube hasta el 50% a lo largo de la evolución del MM[1]. Algunas tipologías de IR se asocian a la discrasia de células plasmáticas (DCP). No ocurre esto en los casos de nefroangioesclerosis, nefropatía diabética, necrosis tubular aguda con un factor precipitante como deshidratación, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), contrastes o ácido zoledrónico. Por ello, se hace necesario conocer el diagnóstico etiológico de la IR en los enfermos diagnosticados de MM.

El daño renal asociado a DCP puede manifestarse de diferentes formas:

- Fracaso renal agudo (FRA).
- Enfermedad renal crónica (ERC).
- Albuminuria y síndrome nefrótico.
- Alteraciones hidroelectrolíticas.

De manera clínica, el estadio de la función renal en el FRA se define mediante las escalas RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). Sin embargo, cabe resaltar que dichas escalas no se han empleado de forma prospectiva en pacientes con MM[1].

En referencia a como clasificar a los pacientes con IR crónica, pero con niveles estables de creatinina en suero, se debe realizar (**Tabla 1**) conforme a la fórmula de FG (preferiblemente CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; también útil MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*)[1].

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia renal crónica

Estadio	Descripción	FG (mL/min/1,73 m²)
1	Daño renal con normal o elevado FG	≥ 90
2	Daño renal con reducción leve de FG	60-89
3	Reducción moderada de FG	30-59
4	Reducción severa de FG	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

FG: filtrado glomerular

Con respecto a la manera de evaluar la respuesta renal al tratamiento, se utilizan los criterios propuestos por la IMWG (el incremento del FG desde el valor basal debe mantenerse al menos durante 2 meses)[1] que se relatan a continuación:

- RC: mejora del FG desde un valor inferior a 50 mL/min a más de 59 mL/min.
- RP: mejora del FG desde un valor basal inferior a 15 mL/min hasta alcanzar 30-59 mL/min.
- Respuesta menor; se contemplan dos opciones:
  - » Mejora del FG desde un valor basal inferior a 15 mL/min hasta un valor de 15-29 mL/min.
  - » Mejora del FG desde un valor basal de 15-29 mL/min hasta 30-59 mL/min.

Asimismo, se han definido unos criterios simplificados, con los que se establece la respuesta renal. El cumplimiento se alcanza, cuando se obtiene alguna de las siguientes características:

- Pacientes en estadio basal 5 incrementan el FG en un 100% y pasan a estadio 4.
- Pacientes en estadio 4, si aumentan el FG en un 50% y pasan a estadio 3.

6.1.2. Fracaso renal agudo o subagudo

El tipo más frecuente de FRA o subagudo en los pacientes con MM es el riñón de mieloma o nefropatía por cilindros (NPC). Se trata de la única patología de fracaso renal que forma parte de los signos CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia, bone disease) para el diagnóstico del MM sintomático.

Para el diagnóstico de la NPC, de manera general no es necesaria la realización de biopsia renal, ya que el diagnóstico puede establecerse cuando se observa una elevación de las CLLs ≥ 1.500 mg/L. En esta enfermedad, la proteinuria corresponde, en su mayor parte, a cadenas ligeras, la albuminuria es baja (inferior al 10% de la proteinuria) y el sedimento de orina es anodino. Valores de CLLs < 500 mg/L obligan a descartar otras causas como responsables del daño renal[2].

Las medidas generales que se deben establecer en los pacientes de MM que presentan fracaso renal agudo o subagudo son:

- Controlar causas tratables relacionadas o no con las discrasias de CP (evitar contrastes radiológicos, AINEs, control de hipercalcemia, etc.).

- Fluidoterapia con el objetivo de alcanzar una diuresis de 3 L/24h, salvo que exista una contraindicación (IR aguda oligoanúrica persistente, fallo cardiaco, etc.).
- Evitar diuréticos del asa (por ejemplo, furosemida).
- Diálisis siguiendo las indicaciones habituales.

Existen además, otras consideraciones a tener en cuenta, que podemos discernir según el tipo de fracaso renal:

- Riñón de mieloma o NPC[2]:
  - » Se debe iniciar lo antes posible el tratamiento antimieloma con un esquema basado en bortezomib y dexametasona, (por ejemplo, el esquema CyBorD –ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona– o VTD).
  - » En estos pacientes, la indicación de la hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad (HCO-HD, *high cut-off hemodialysis*) continúa siendo un tema controvertido. Los ensayos clínicos MYRE y EULITE no han conseguido demostrar claramente un beneficio de esta estrategia. Sin embargo, existen datos que apoyan su uso (grado B), en los casos con diagnóstico claro de NPC (siempre que se asocie una terapia antimieloma eficaz). Por otra parte, no se considera adecuada la utilización de esta técnica, tanto en la nefropatía de otro origen, como en tratamiento único no acompañado de tratamiento sistémico frente a la hemopatía.

- IRA de etiología diferente a NPC: en este caso, si la IR persiste después de haber resuelto las causas reversibles evidentes (uropatía obstructiva, hipercalcemia, hipovolemia, etc.) y no se puede establecer el diagnóstico de NPC, es necesario realizar una biopsia renal. La biopsia permitirá discriminar la causa de la nefropatía, ya sea en relación con DCP (amiloidosis, glomerulonefritis con depósito de Ig, etc.) o independiente de ellas (por ejemplo, necrosis tubular aguda o nefritis intersticial). Su identificación permitirá la utilización de un abordaje terapéutico específico.

6.1.3. Enfermedad renal crónica

En el caso de la ERC en los pacientes con MM, su manejo no difiere del que se aplica para otras etiologías, incluyendo la indicación de terapias de reemplazo renal como la hemodiálisis o diálisis peritoneal.

En este apartado vamos a indicar las particularidades del manejo de los pacientes con ERC, con respecto a su manejo del MM.

En el caso en que la ERC sea motivada como resultado de una NPC se deben monitorizar las CLLs, ya que podría acentuarse el daño renal coincidiendo con su elevación. Otras consideraciones a tener en cuenta en estos pacientes son:

- Ajuste de la terapia antimieloma en ERC: es importante tener presente que hay fármacos que, en situaciones de deterioro de la función renal, precisan un ajuste de su dosis. Las **Tablas 2** y **3** muestran un listado de fármacos de uso habitual en el MM, su necesidad de ajuste en caso de IR, así como su administración en los pacientes sometidos a diálisis[3]. En general, se resume que los tratamientos deben ser administrados después de la diálisis (a excepción del ixazomib que puede administrarse previo o posterior a la misma).

- **TAPH:** A pesar de que no hay estudios prospectivos que evalúen el impacto del TAPH en pacientes con MM con IR, se considera que es una opción terapéutica válida, incluso en aquellos enfermos que precisan diálisis[1].

Sin embargo, en aquellos pacientes tratados con diálisis, se debe tener presente en referencia al TAPH:

- Se aconseja ajustar la terapia de acondicionamiento (melfalán 100-140 mg/m^2).
- El procedimiento tiene una mayor toxicidad y la mortalidad relacionada con el trasplante reportada oscila entre el 4%-29%. Es por tanto imprescindible una adecuada selección de los pacientes.
- Como resultado del TAPH, se consigue que una proporción de pacientes (15%-20%) se hagan independientes de diálisis.

Tabla 2. Empleo de fármacos de uso habitual en MM e IR

Fármaco	Aclaramiento renal	Toxicidad renal	Empleo en diálisis
Dexametasona	Sí (no precisa ajuste)	Baja	Sí, seguro
Melfalán	Sí (ajuste de dosis)	Baja	Sí (con ajuste)
Doxorubicina	No	Baja	Sí, seguro
Bortezomib	No	Baja	Sí, seguro
Carfilzomib	No	Baja	Sí, seguro
Ixazomib	Sí (ajuste de dosis)	Baja	Sí (con ajuste)
Talidomida	No	Baja	Sí, seguro
Lenalidomida	Sí (ajuste de dosis)	Moderada	Sí (con ajuste)
Pomalidomida	No	Baja	Sí (con ajuste)
Daratumumab	No	No	Sí, seguro
Ac. zoledrónico	Sí (ajuste de dosis)	Sí	No
Pamidronato	Sí (ajuste de dosis)	Sí	No
Denosumab	No	Baja	Sí (riesgo hipocalcemia)

Tabla 3. Ajuste de medicación según el FG

Fármaco	30-59 mL/min	15-29 mL/min	< 15 mL/min o diálisis
Melfalán	75%	75%	50%
Ixazomib	4 mg (100% dosis)	3 mg	3 mg
Lenalidomida	10 mg/d (inicial)	15 mg/48h (inicial)	5 mg/d
Lenalidomida (si ausencia de toxicidad)	15 mg/d	10 mg/d	5 mg/d
Pomalidomida	4 mg (100% dosis)	4 mg	3 mg (inicial)
Ac. zoledrónico	Según FG	No indicado	No indicado
Pamidronato	90 mg en 4 horas	No indicado	No indicado

- **Trasplante renal:** La mejoría en el control de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes con MM, incluidos aquellos casos con IR, ha llevado a replantear la posibilidad del trasplante renal en estos enfermos.

  La evidencia científica actual en referencia a este hecho se basa en pequeñas series de casos que permiten establecer que el procedimiento es factible. También se dispone de recomendaciones de expertos (grado C) a este respecto[4]:
  - » No se debe indicar el trasplante renal en pacientes con alto riesgo de recaída (citogenética de alto riesgo, recaída precoz, enfermedad extramedular, etc.).
  - » Se han reportado casos aislados de aumento del riesgo de rechazo y pérdida de trasplante de órgano sólido con el uso de IMiD postrasplante. Se debe tener presente esta circunstancia y, si es posible, evitar la administración de lenalidomida como mantenimiento o en caso de recaída de la DCP.

6.1.4. Albuminuria o síndrome nefrótico

Con respecto a esta patología renal en los pacientes con MM, el manejo general no difiere del síndrome nefrótico de otro origen. Si se confirma su relación con la paraproteína, se iniciará terapia específica para el control del clon de CPs patológico[1].

En el contexto de las discrasias de células plasmáticas, la albuminuria puede tener diferentes causas (amiloidosis, enfermedad de depósito de Ig monoclonal, etc.) y, habitual- mente, se precisa una biopsia renal para establecer el correcto diagnóstico etiológico1, que permitirá un abordaje clínico apropiado.

6.1.5. Alteraciones hidroelectrolíticas

En el caso de los pacientes con MM que presenten alteraciones hidroeléctricas existen varias consideraciones a tener en cuenta.

En pacientes con GM (gammapatía monoclonal) con hipopotasemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia, glicosuria (con glucemia normal) o hipouricemia debe contemplarse el diagnóstico de tubulopatía proximal. Generalmente este diagnóstico se asocia a proteinuria en rango no nefrótico. En este caso, el manejo de esta situación debe realizarse por parte del servicio de nefrología[1].

Otra consideración es queen las situaciones de disfunción renal e hipercalcemia, el uso de bisfosfonatos (BF) debe hacerse con cautela. En estas circunstancias se prefiere administrar pamidronato en infusión lenta en lugar de ácido zoledrónico y, si están contraindicado, el denosumab es la alternativa válida aprobada[5].

6.2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON PLASMOCITOMA SOLITARIO, ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR Y DEL PACIENTE CON LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

6.2.1. Plasmocitoma solitario (PS)

Otra comorbilidad a tener en cuenta, a la hora del manejo de los pacientes con MM es la presencia de PS. Se trata de un tumor maligno de células plasmáticas, que puede originarse tanto en la MO como en tejido extra medular. En el primer caso se denomina plasmocitoma óseo solitario (POS) y, en el segundo, plasmocitoma extramedular solitario (PES)[6]. Estos, de ninguna manera deben confundirse con los plasmocitomas que pueden aparecer en pacientes con mieloma a lo largo de su evolución (*ver apartado 6.2.3*).

Criterios diagnósticos[6]:

- PS. Requiere la presencia de todos los siguientes criterios:
  - » Evidencia de CPCs en biopsia de una lesión única ósea (POS) o de partes blandas. Si las CPs son < 10% se denomina "plasmocitoma solitario con mínima infiltración medular".
  - » MO normal sin evidencia de CPCs.
  - » Serie ósea y RM de columna y pelvis (o TC) sin lesiones. Se recomiendan técnicas de imagen de cuerpo entero (PET-TC, RM o TC de baja dosis).
  - » Ausencia de síntomas CRAB.

- Mieloma macrofocal (plasmocitomas óseos múltiples):
  - » Presencia de más de un plasmocitoma (generalmente óseos) sin una plasmocitosis medular en rango de mieloma[6,7]. Debe considerarse y tratarse como un MM.

Las exploraciones requeridas para realizar el diagnóstico de PS se recogen en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Exploraciones requeridas

EXPLORACIÓN	COMENTARIO
Análisis de sangre y orina	Igual que en MM
Aspirado y biopsia médula ósea	Igual que en MM
PET-TC o RM cuerpo entero	Para descartar otros plasmocitomas
Prueba de imagen a elegir por Radioterapia del plasmocitoma	Preciso para delimitar bordes de la radioterapia

MM: mieloma múltiple. PET-TC: *positron emission tomography* (tomografía por emisión de positrones)-tomografía computarizada. RM: resonancia magnética.

6.2.1.1 Plasmocitoma óseo solitario (Tablas 5 y 6)

Diagnóstico y factores de riesgo

La mayoría de los casos de POS afectan al esqueleto axial. En esta patología se puede encontrar un componente monoclonal acompañante tanto en suero (60%-80%)[8,9] como en orina (17%)[8]. El POS suele desaparecer tras el tratamiento con RT y su persistencia se considera un factor de mal pronóstico[10]. La **Tabla 5** muestra los principales factores de riesgo que predicen la progresión a mieloma[11-14] en relación a los POS.

Tratamiento

Para el tratamiento de POS, debe realizarse administración de RT, abarcando al menos 2 cm por fuera del tumor valorado con RM (o, si es vertebral, la vértebra superior e inferior no afecta) y con una dosis entre 35-45 Gy para plasmocitomas < 5 cm y 50 Gy para > 5 cm[15-18]. La cirugía puede estar indicada cuando el POS debuta con una compresión medular o en casos donde se requiere una fijación de una fractura patológica. Tras la cirugía debe administrarse RT.

El tratamiento sistémico adyuvante[19,20] se reserva para casos donde la enfermedad sea persistente tras RT[15]. Algunos expertos aconsejan también añadir tratamiento sistémico cuando el tumor es > 5-10 cm (plasmocitoma gigante o masivo)[21], siendo valorado siempre de manera individual.

En el caso de los BF, solo se aconsejan si hay osteoporosis o un alto riesgo de fractura. Para los enfermos con afectación medular, confirmados mediante citometría, y más aún si el plasmocitoma es > 5 cms, el tratamiento sistémico debe ser considerado por el alto riesgo de evolución a MM activo.

Tabla 5. Factores de riesgo del POS

CLÁSICOS	NUEVOS
Edad > 60 años	Ratio alterado de cadenas ligeras libres
Tamaño > 5 cm	β2m ≥ 3,5 mg/L
Cantidad (> 0,5 g/dL) y tipo de comp. "M" (peor IgA o cadenas ligeras)	Células clonales en la MO
Afectación esqueleto axial	Expresión de bcl-2 y c-myc por inmunohistoquímica
Persistencia del componente "M" > 1 año de la RT	Infiltración de células clonales en MO detectada por citometría de alta sensibilidad
Inmunoparesia	

β2m: beta-2 microglobulina. IgA: inmunoglobulina A. MO: médula ósea. POS: plasmocitoma óseo solitario. RT: radioterapia.

Tabla 6. Resumen del tratamiento para el plasmocitoma óseo solitario

	POS	PES
Tratamiento de elección	RT	RT y/o TQ
RT en < 5 cm	35-45 Gy	45 (40-50) Gy
RT en > 5 cm	50 Gy	50 Gy
RT margen seg.	2 cm	1-2 cm
RT tras TQ	Obligado	No (solo si márgenes afectos o duda restos locales)
Cirugía	Excepcional (si compresión medular o fijación fractura)	Suficiente si extirpación completa
TQ adyuvante	Considerar si > 5-10 cm o infiltración por citometría de flujo	No indicado (salvo excepción como imposibilidad RT o TQ)
Bisfosfonatos	Solo si osteoporosis o riesgo de fractura	Solo si osteoporosis

RT: radioterapia. TQ: tratamiento quirúrgico.

6.2.1.2. Plasmocitoma extramedular solitario

Diagnóstico y factores pronósticos

El PES es menos frecuente que el POS y su pronóstico es mejor, de manera general. En este caso, la localización más frecuente es la región de la cabeza y cuello (80%), concretamente en el tracto respiratorio superior (fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, amígdalas y laringe)[22]. El PES puede asociarse con un CMs (frecuentemente IgA, y a veces también en orina). Sin embargo, en este caso, la presencia de una paraproteína es mucho menos frecuente que en el POS y suele desaparecer con el tratamiento[8]. Los factores pronósticos que predicen la progresión a mieloma son el tamaño (> 5 cm), β2m (> 3,5 mg/L) y localización distinta a cabeza y cuello.

Tratamiento (ver anterior Tabla 6)

El tratamiento puede realizarse con RT y/o cirugía. Si se extirpa de manera completa y satisfactoria, la RT es innecesaria. En caso contrario, se debe administrar RT abarcando al menos 1-2 cm por fuera del tumor (valorado con RM) con una dosis entre 40-45 Gy para plasmocitomas < 5 cm y 50 Gy para > 5 cm[15-17]. El tratamiento farmacológico solo estaría indicado en recidivas en las que ya no se puede o se desaconseja RT y/o cirugía.

6.2.2. Leucemia de células plasmáticas

La LCP es un tipo de MM de muy alto riesgo, con características clínicas y biológicas propias. Existen dos formas bien diferenciadas, según el momento de su aparición. La LCP primaria, de debut, presenta características singulares, de la que nos ocuparemos. La otra es la denominada LCP secundaria, que ocurre en mieloma avanzado[23,24].

Diagnóstico

El diagnóstico de LCP requiere la presencia de ≥ 20% de CPs y/o ≥ 2000/µL en sangre[25]. Existen estudios llevados a cabo por varios grupos que han encontrado que el pronóstico no difiere de la LCP[26] con valores inferiores (≥ 5% y/o ≥ 500/µL)[26-28], pero todavía no existe un consenso para modificar el criterio vigente.

En estos pacientes, es habitual la leucocitosis con mayor anemia y trombocitopenia y valores superiores de LDH y β2m que en el MM. Además, también se asocia con un mayor riesgo de lisis tumoral. El tipo BJ alcanza el 26%-44% de los casos. Es frecuente ver células más inmaduras tipo plasmoblásticas. El inmunofenotipo, suele expresar menos el CD56 y más el CD20 y CD23. En el FISH se encuentra con más frecuencia la t(11;14), t(14;16) y las mutaciones de *p53* en el debut[23,29]. El estudio de extensión se hará igual que en el MM, pero al ser más frecuente la afectación extramedular, la PET-TC resulta especialmente útil[24].

Pronóstico y criterio de respuesta

Los recientes protocolos y tratamientos han logrado que la supervivencia mediana haya pasado de 5 meses[30] a 16-17 meses (3 años en trasplantados).

Se considera que no se produce respuesta si a los 10 días de tratamiento no han disminuido en un 50% las CPs en sangre o si no han desaparecido en 4 semanas[29].

Tratamiento

Existen varios protocolos de tratamiento, tanto trasplantes como farmacológicos:

- **Pacientes candidatos a trasplante:** No existe un estándar de terapia de inducción, pero se acepta que debe contener un IP para obtener una rápida respuesta. Algunos esquemas de tratamiento utilizados en estos casos combinan quimioterapia convencional con nuevos fár-

macos (hyperCVAD-VD, VRD-PACE, VTD-PACE). Así mismo, también deben tenerse en cuenta los anticuerpos anti-CD38.

Si el paciente es candidato a TAPH, este debe realizarse, pudiendo estar indicado el TAPH en tándem[31], el trasplante alogénico mieloablativo (< 50 años y con un donante compatible)[23] o el TAPH seguido de un trasplante alogénico de intensidad reducida (> 50 años)[24].

De manera general, se recomienda seguir un protocolo de mantenimiento con lenalidomida y bortezomib.

- **Pacientes no candidatos a trasplante:** No hay una recomendación de combinación concreta, salvo que el tratamiento debe ser continuo.

- **Pacientes recaídos, refractarios:** En estos casos se recomienda el uso de otros fármacos y, si no se ha realizado con anterioridad, valorar la posibilidad de un trasplante alogénico.

6.2.3. Enfermedad extramedular

La EE en el mieloma puede tener varios orígenes. Puede partir del hueso y expandirse a los tejidos adyacentes, diseminarse tras un procedimiento quirúrgico o bien dispersarse vía hematógena a diversos lugares[32]. En este apartado nos referimos a esta última forma. Puede observarse tanto en el momento de diagnóstico (enfermedad extramedular primaria) o a lo largo de la evolución del mieloma (secundaria)[33]. La EE secundaria se considera un suceso terminal en la evolución del mieloma[34].

Diagnóstico y pronóstico

Para la realización del diagnóstico de EE se precisa la comprobación histológica o citológica del plasmocitoma, así como una prueba de imagen que determine si hay otros plasmocitomas y su evolución tras el tratamiento[33]. En este sentido la PET-TC es una prueba idónea, pudiendo también emplearse la RM o la TC de cuerpo entero[32,33].

La EE es un factor pronóstico independiente para la SLP y para la SG, considerándose una forma de MM de alto riesgo. Su aparición se asocia a otros factores de riesgo, como la citogenética y el perfil génico. En el estudio de publicación más reciente, la SLP en la EE primaria era de 38,9 meses y la SG 46,5 meses, mientras que en los casos con EE secundaria la SLP era de 13,6 meses y la SG 11,4 meses[35]. Las localizaciones de peor pronóstico son el sistema nervioso central (SG ≤ 6 meses), el hígado, los pulmones y los músculos. El pronóstico empeora cuando se producen localizaciones en diferentes órganos.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, el MM con EE se considera de alto riesgo y por lo tanto debe tratarse como tal, pudiendo aplicarse los mismos principios que en la LCP (*ver apartado 6.2.2*). Existen tratamientos diversos, según las particularidades del paciente y el estado de aprobación y disponibilidad, que relataremos a continuación. En cuanto a los fármacos aprobados y disponibles, bortezomib y carfilzomib se han mostrado efectivos[36]. Entre los IMiD, la talidomida se ha mostrado ineficaz[37,38] y hay datos contradictorios con respecto a lenalidomida y pomalidomida[34,36]. Daratumumab podría no ser eficaz en casos avanzados como agente único, pero no hay datos suficientes en combinación que permitan realizar una recomendación concluyente[36]. Para la afectación del sistema nervioso central (SNC) se recomienda tratamiento intratecal, RT y tratamiento sistémico con IMiD[33,36]. En el caso de presentar la mutación V600E en BRAF se ha sugerido el tratamiento con vemurafenib (puede solicitarse su uso compasivo)[33]. En cualquier caso, posiblemente el fármaco más eficaz para el tratamiento de esta condición patológica sea melfalán a dosis altas, motivo por el cual es importante el TAPH[33,39,40].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol. 2016 May 1;34(13):1544-57. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044. Epub 2016 Mar 14.
2. Sprangers B. Aetiology and management of acute kidney injury in multiple myeloma. Nephrol Dial Transplant. 2018 May 1;33(5):722-4. doi: 10.1093/ndt/gfy079.
3. Bladé J, Rosiñol L, Cibeira MT, Fernández de Larrea C. Treatment of relapsed myeloma in a patient with renal insufficiency. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2012-6. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6419. Epub 2018 May 31.
4. Huskey JL, Heilman RL, Khamash H, Fonseca R. Kidney transplant in the era of modern therapy for multiple myeloma. Transplantation. 2018 Dec;102(12):19942001. doi: 10.1097/TP.0000000000002449.
5. Kanellias N, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma bone disease: impact of treatment on renal function. Expert Rev Hematol. 2018 Nov;11(11):881-8. doi: 10.1080/17474086.2018.1531702. Epub 2018 Oct 20.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. Epub 2014 Oct 26.
7. Dimopoulos MA, Pouli A, Anagnostopoulos A, Repoussis P, Symeonidis A, Terpos E, et al. Macrofocal multiple myeloma in young patients: a distinct entity with favorable prognosis. Leuk Lymphoma. 2006 Aug;47(8):1553-6. doi: 10.1080/10428190600647723.
8. Katodritou E, Terpos E, Symeonidis AS, Pouli A, Kelaidi C, Kyrtsonis MC, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: a report of the Greek Myeloma Study Group in 97 patients. Am J Hematol. 2014 Aug;89(8):803-8. doi: 10.1002/ajh.23745. Epub 2014 May 12.
9. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. Cancer. 2002 Mar 1;94(5):1532-7. doi: 10.1002/cncr.10366.
10. Pham A, Mahindra A. Solitary plasmacytoma: a review of diagnosis and management. Curr Hematol Malig Rep. 2019 Apr;14(2):63-9. doi: 10.1007/s11899-019-00499-8.
11. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018 Jan 16;11(1):10. doi: 10.1186/s13045-017-0549-1.
12. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, Colado E, Caballero-Velázquez T, Escalante F, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. Blood. 2014 Aug 21;124(8):1300-3. doi: 10.1182/blood-2014-04-567909. Epub 2014 May 29.
13. Hill QA, Rawstron AC, de Tute RM, Owen RG. Outcome prediction in plasmacytoma of bone: a risk model utilizing bone marrow flow cytometry and light-chain analysis. Blood. 2014 Aug 21;124(8):1296-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-566521. Epub 2014 Jun 17.
14. Jackson A, Scarffe JH. Prognostic significance of osteopenia and immunoparesis at presentation in patients with solitary myeloma of bone. Eur J Cancer. 1990 Mar;26(3):363-71. doi: 10.1016/02775379(90)90235-I.
15. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation therapy for solitary plasmacytoma and multiple myeloma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Jul 15;101(4):794808. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.009. Epub 2018 Jun
20. Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Dec 1;102(5):1602. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.004.
16. Hughes M, Soutar R, Lucraft H, Owen R, Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update. [Internet]. 2009 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/BCSH-Diagnosis-and-management-of-plasmacytomas.pdf
17. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 May 1;50(1):113-20. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01572-8.
18. Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. Blood. 2006 Sep 15;108(6):1979-83. doi: 10.1182/blood2006-04-015784. Epub 2006 Jun 1.
19. Avilés A, Huerta-Guzmán J, Delgado S, Fernández A, Díaz-Maqueo JC. Improved outcome in solitary bone plasmacytoma with combined therapy. Hematol Oncol. 1996 Sep;14(3):111-7. doi: 10.1002/(SICI)10991069(199609)14:3<111::AID-HON575>3.0.CO;2-G.
20. Jantunen E, Koivunen E, Putkonen M, Siitonen T, Juvonen E, Nousiainen T. Autologous stem cell transplantation in patients with high-risk plasmacytoma. Eur J Haematol. 2005 May;74(5):402-6. doi: 10.1111/j.16000609.2004.00404.x.
21. Das-Gupta EP, Sidra GM, Bessell EM, Lush RJ, Byrne JL, Russell NH. High-dose melphalan followed by radical

radiotherapy for the treatment of massive plasmacytoma of the chest wall. Bone Marrow Transplant. 2003 Oct;32(8):759-61. doi: 10.1038/sj.bmt.1704221.
22. Venkatesulu B, Mallick S, Giridhar P, Upadhyay AD, Rath GK. Pattern of care and impact of prognostic factors on the outcome of head and neck extramedullary plasmacytoma: a systematic review and individual patient data analysis of 315 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Feb;275(2):595-606. doi: 10.1007/s00405-017-4817-z. Epub 2017 Dec 9.
23. Gundesen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma cell leukemia: definition, presentation, and treatment. Curr Oncol Rep. 2019 Jan 28;21(1):8. doi: 10.1007/s11912-019-0754-x.
24. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia. 2018 Sep;32(9):1883-98. doi: 10.1038/s41375-0180209-7. Epub 2018 Jul 23.
25. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2013 Apr;27(4):780-91. doi: 10.1038/leu.2012.336. Epub 2012 Nov 21.
26. An G, Qin X, Acharya C, Xu Y, Deng S, Shi L, et al. Multiple myeloma patients with low proportion of circulating plasma cells had similar survival with primary plasma cell leukemia patients. Ann Hematol. 2015 Feb;94(2):257-64. doi: 10.1007/s00277-014-2211-0. Epub 2014 Sep 18.
27. Granell M, Calvo X, García-Guiñón A, Escoda L, Abella E, Martínez CM, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition. Haematologica. 2017 Jun;102(6):1099-104. doi: 10.3324/haematol.2016.158303. Epub 2017 Mar 2.
28. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, Gonsalves W, Buadi F, Lacy MQ, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. Blood Cancer J. 2018 Nov 15;8(12):116. doi: 10.1038/s41408-018-0140-1.
29. van de Donk NW, Lokhorst HM, Anderson KC, Richardson PG. How I treat plasma cell leukemia. Blood. 2012 Sep 20;120(12):2376-89. doi: 10.1182/blood-2012-05408682. Epub 2012 Jul 26.
30. Nahi H, Genell A, Wålinder G, Uttervall K, Juliusson G, Karin F, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. Eur J Haematol. 2017 Sep;99(3):216-22. doi: 10.1111/ejh.12907. Epub 2017 Jun 28.
31. Pagano L, Maraglino AME, Fianchi L, Criscuolo M, Rossi E, Za T, et al. Treatment of primary plasma cell leukemia with high doses of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone followed by double autologous HSCT. Ann Hematol. 2020 Jan;99(1):207-9. doi: 10.1007/s00277-019-03885-7. Epub 2019 Dec 12.
32. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. J Clin Oncol. 2011 Oct 1;29(28):3805-12. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9290. Epub 2011 Sep 6.
33. Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. Blood. 2016 Feb 25;127(8):971-6. doi: 10.1182/blood-2015-07-635383. Epub 2015 Dec 17.
34. Calvo-Villas JM, Alegre A, Calle C, Hernández MT, García-Sánchez R, Ramírez G, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple mieloma. Eur J Haematol. 2011 Sep;87(3):281-4. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01644.x. Epub 2011 Jul 26.
35. Beksac M, Seval GC, Kanellias N, Coriu D, Rosiñol L, Ozet G, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome. Haematologica. 2020 Jan;105(1):201-8. doi: 10.3324/haematol.2019.219295. Epub 2019 Jul 5.
36. Sevcikova S, Minarik J, Stork M, Jelinek T, Pour L, Hajek R. Extramedullary disease in multiple myeloma controversies and future directions. Blood Rev. 2019 Jul;36:329. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.002. Epub 2019 Apr 13.
37. Bladé J, Perales M, Rosiñol L, Tuset M, Montoto S, Esteve J, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. Br J Haematol. 2001 May;113(2):422-4. doi: 10.1046/j.13652141.2001.02765.x.
38. Rosiñol L, Cibeira MT, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide. Haematologica. 2004 Jul;89(7):832-6. PubMed PMID: 15257935.
39. Kumar L, Gogi R, Patel AK, Mookerjee A, Sahoo RK, Malik PS, et al. Multiple myeloma with extramedullary disease: impact of autologous stem cell transplantation on outcome. Bone Marrow Transplant. 2017 Oct;52(10):1473-5. doi: 10.1038/bmt.2017.165. Epub 2017 Aug 14.
40. Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, Caillot D, Piolteli P, Lleonart JB, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Nov;25(11):2134-42. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.004. Epub 2019 Jul 6.

7 TRATAMIENTOS DE SOPORTE

Dentro del protocolo de manejo clínico de los pacientes con MM existen una serie de tratamientos cuya finalidad es la de ofrecer soporte a una serie de funciones biológicas que se ven afectadas por la patología. En este capítulo describiremos los mismos y explicaremos sus protocolos de tratamiento y seguimiento.

7.1. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS, BISFOSFONATOS, PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La anemia es uno de los síntomas CRAB más habituales en el MM, estando presente hasta en un 75% de los pacientes[1]. Es por ello que es idóneo mejorar esta condición de los pacientes, a través de agentes estimulantes de la eritropoyesis. La evidencia de disminución de las necesidades transfusionales y las guías de consenso de la American Society of Hematology (ASH) y de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) avalan la utilización de estos fármacos en los pacientes con MM[1]. Se muestra a continuación los detalles de este tratamiento de soporte en los pacientes con MM:

- **Indicación:** presencia de anemia sintomática persistente con niveles de Hb < 10 g/dL en los que se haya excluido otras causas de anemia.

- **Agentes estimulantes de la eritropoyesis:**
  - EPO-α 40.000 UI/semana.
  - EPO-β 30.000 UI/semana.
  - Darbepoetina 150 µg/semana o 500 µg/cada 3 semanas.

- **Duración:** el tratamiento se suspenderá si se alcanzan niveles de Hb ≥ 12 g/dL o en ausencia de respuesta tras 6-8 semanas de tratamiento[1].

Bifosfonatos (BF)

Otra de las patologías asociadas a MM, que precisan de un tratamiento de soporte es la afectación ósea del MM. Su manejo requiere de un abordaje multidisciplinar, incluyendo tratamiento antitumoral, control del dolor, RT, vertebroplastia/cifoplastia, tratamiento quirúrgico de las fracturas y utilización de BF[1-4].

La alternativa de tratamiento más utilizada en este caso es el uso de bifosfonatos. El protocolo de uso de los mismos en los pacientes con MM se relata a continuación:

- Indicaciones:
  - » Hipercalcemia.
  - » Lesiones líticas en las pruebas de imagen.
  - » Ausencia de evidencia de lesiones líticas, pero presencia de osteopenia u osteoporosis[2-4].

- BF más utilizados en MM:
  - » Pamidronato: 90 mg i.v. en infusión de 2 horas cada 4 semanas.
  - » Ácido zoledrónico: 4 mg i.v. en infusión de 15 minutos cada 3-4 semanas.

  Sobre cual de los dos tratamientos utilizar, podemos acudir a los datos recopilados en un estudio randomizado doble ciego comparativo (pamidronato vs. ácido zoledrónico) en pacientes con MM y lesiones óseas. En el mismo no se encontraron diferencias en términos de aparición de eventos relacionados con el esqueleto.

- Recomendaciones de manejo sobre el manejo de bifosfonatos como tratamiento de soporte en MM[1]:
  - » Ajuste en IR:
    - – Pamidronato. No es necesario ajuste de dosis en IR leve-moderada (tasa de filtración glomerular [TFG] de 30-60 mL/min). En estos casos se recomienda disminuir la velocidad de infusión (90 mg/4 horas). No es recomendable su administración en pacientes con TFG < 30 mL/min.
    - – Ácido zoledrónico. Dosis según TFG:

TFG	DOSIS
> 60 mL/min	4 mg
50-60 mL/min	3,5 mg
40-49 mL/min	3,3 mg
30-39 mL/min	3 mg

No se recomienda su administración en IR grave (TFG < 30 mL/min).

  - » Se aconseja la monitorización periódica de la función renal y la proteinuria. El pamidronato asocia daño renal que se puede presentar en forma de proteinuria y síndrome nefrótico y el ácido zoledrónico puede producir necrosis tubular aguda e IR. En este caso se recomienda suspender

la dosis hasta que los valores de la función renal vuelvan a estar dentro del 10% del valor basal.
  - » Durante todo el tratamiento con BF se deben administrar aportes de Ca y vitamina D (salvo que presenten hipercalcemia).
  - » Vigilar la aparición de osteonecrosis mandibular (ONM): se trata de un efecto adverso que puede aparecer en los pacientes que reciben BF durante periodos prolongados con una incidencia entre el 1%-10%, siendo mayor el riesgo para pacientes que reciben ácido zoledrónico (10%) frente a pamidronato (4%)[3,5]. Como factores que aumentan el riesgo de ONM se han descrito los siguientes[1,3,4,5]:
    1. Realización de extracción dentaria u otro tipo de cirugías dentales invasivas.
    2. El mayor tiempo de exposición a BF.
    3. Mala higiene bucal.
    4. Edad avanzada.
    5. Mayor supervivencia.

- Recomendaciones en la prevención y tratamiento de la ONM asociada a BF[2-5]:
  - » Previamente al inicio de tratamiento, realizar una revisión dental y, si se considera necesario, realizar un procedimiento dental previo al inicio de tratamiento. Tras la realización del mismo, los BF se pueden iniciar pasados 90 días.
  - » Revisión dental anual.
  - » Tratamientos dentales seguros o probablemente seguros que se pueden realizar sin suspender los BF: obturaciones, endodoncias, tratamiento periodontal básico, rehabilitación protésica (evitando el trauma de las mucosas) y ortodoncia[5].
  - » Están contraindicados los tratamientos periodontales quirúrgicos y la cirugía oral. Se recomienda evitar la exodoncia, incluso de restos radiculares y eliminar coronas.
  - » En caso de que sea necesario realizar una exodoncia:
    - Referir al paciente a un centro especializado.
    - Antibioterapia profiláctica durante 2 semanas (de elección penicilinas y en paciente alérgicos a quinolonas o clindamicina).
    - Realizar enjuagues con clorhexidina durante 2 meses.
    - Se recomienda si es posible esperar 90 días tras la última infusión del BF.

- **Duración:** la duración óptima no está establecida, pero se recomienda mantener tratamiento entre 1 y 2 años y suspender pasado ese tiempo si el paciente está en remisión o en fase plateau. Si el paciente requiere tratamiento activo la frecuencia se puede disminuir a 1 infusión cada 3 meses[2-4].

Existen alternativas a los BF para el tratamiento de soporte de la afectación ósea de los pacientes con MM: en pacientes con IR se puede administrar denosumab, anticuerpo monoclonal humano (IgG2) con gran afinidad y especificidad frente al RANKL (*receptor activator of nuclear factor-κB ligand*), disminuyendo la resorción y destrucción ósea[6]. El modo en que debe ser administrado es el siguiente:

- Indicación: prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea.
- Manejo: denosumab 120 mg s.c. (subcutánea) cada 4 semanas. No requiere ajuste en pacientes con IR, aunque en pacientes con TFG < 30 mL/min existe mayor riesgo de hipocalcemia.

De la misma manera que con los BF, existe riesgo asociado de desarrollar ONM, por lo que también debe considerarse esta problemática durante el seguimiento del paciente. En un estudio aleatorizado frente a ácido zoledrónico, denosumab mostró mayor tiempo hasta el primer evento esquelético y mayor SLP.

Profilaxis antiinfecciosa

Los pacientes con MM, presentan una mayor propensión a padecer infecciones. El manejo adecuado de la profilaxis antiinfecciosa es un punto importante a tener en cuenta en el tratamiento de soporte del MM y las recomendaciones dadas a continuación están basadas en consensos de grupo así como en recomendaciones de expertos[7-9].

Recomendaciones al diagnóstico y antes de iniciar tratamiento:

- Revisar antecedentes personales: comorbilidades que puedan incrementar riesgo infeccioso, historial infeccioso y vacunas recibidas, especialmente la vacuna antineumocócica[7].
- Realizar determinación de Igs totales, número absoluto de linfocitos y de neutrófilos[7].
- Serología de citomegalovirus (CMV), Virus Epstein Barr (VEB), Virus de la varicela zóster (VVZ), Virus del herpes simple (VHS), Toxoplasma (IgG), VIH, VHB (Anti-HBs, Anti-HBc y HBsAg). Realizar DNA-VHB si HBsAg positivo o Anti-HBc positivo con Anti-HBs negativo. Serología de VHC y RNA-VHC si anti-VHC positivo[7]. Podría ser recomendable realizar serologías de sarampión en los nacidos después de 1970.
- Realizar test de Mantoux con o sin la prueba quantiFERON® para detectar tuberculosis latente[7].

Profilaxis antibiótica. La indicación de la profilaxis bacteriana es controvertida, aunque existe evidencia reciente de que el uso de levofloxacino profiláctico durante los primeros 3 meses de tratamiento reduce el número de infecciones y de muertes[10].

- Recomendaciones:
  - » Podría ser recomendable realizar profilaxis de infección precoz[7-9] (ciprofloxacino, levofloxacino, cefalosporinas orales…) durante los primeros meses de tratamiento, especialmente en pacientes con alto riesgo[11] (historia previa de infecciones frecuentes, comorbilidades o alta carga tumoral).
  - » Durante el TAPH se recomienda profilaxis con fluorquinolonas hasta injerto estable[7].

Profilaxis antifúngica

- Recomendaciones:
  - » La profilaxis frente a *Candida spp* (fluconazol o micafungina) durante el TAPH en caso de presentar mucositis oral[7].
  - » No se recomienda determinación de galactomanano en pacientes sin sospecha de infección fúngica invasiva[7].
  - » Profilaxis frente a *Pneumocystis carinii* con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), 160 mg/800 mg lunes, miércoles y viernes o 160 mg/800 mg/cada 12 horas sábados y domingos. Mantenerla al menos hasta 2 meses tras tratamiento inmunosupresor[7,8] y hasta 6 meses o un año tras el TAPH[7]. Alternativas: pentamidina intravenosa o inhalada y atovacuona.

Profilaxis antivírica. Las más frecuentemente observadas son las respiratorias (parainfluenza, virus respiratorio sincitial (VRS) e influenza y las herpéticas (VVZ y VHS, más rara vez por CMV)[7]. Con respecto al VHB, la profilaxis rutinaria en pacientes que van a recibir tratamiento y que presentan HBsAg o AntiHBc positivo o DNA-VHB positivo permite reducir el riesgo de reactivación de VHB.

- Recomendaciones:
  - » Profilaxis frente a VVZ o VHS. Con aciclovir o valaciclovir durante el tratamiento con IP, altas dosis de dexametasona, AcMo anti-CD38, y siempre que haya infección reciente o recurrente hasta 2 meses de la finalización del tratamiento o 3-6 meses tras TAPH[7].
  - » Profilaxis de reactivación de VHB. Con entecavir o tenofovir, debería iniciarse al menos dos semanas antes del tratamiento inmunosupresor y mantenerse hasta 12 meses tras finalizar éste. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) da las siguientes recomendaciones (www.aemps.gob.es)[7,12]:
    - – Pacientes con HBsAg positivo o HBsAg negativo con Anti-HBc positivo y DNA-VHB positivo, usar entecavir o tenofovir.
    - – Pacientes con HBsAg negativo con Anti-HBc positivo y DNA-VHB negativo pueden presentar reactivación en períodos de inmunosupresión. Se puede iniciar profilaxis o, como alternativa, seguimiento estrecho y monitorización de la seroconversión y/o viremia e iniciar tratamiento anticipado en caso de positivización.
  - » Profilaxis frente a VHC. En caso de Anti-VHC positivo, realizar monitorización del RNA-VHC y de función hepática mientras reciban la quimioterapia. Si presentan RNA-VHC positivo derivar a hepatología para tratamiento específico de forma concomitante o secuencial en función de la agresividad del MM[7].

Profilaxis de infección por tuberculosis. Si Mantoux y/o quantiFERON® son positivos, descartar infección activa y si ha recibido tratamiento adecuado en el pasado no precisa profilaxis. En el resto de los casos, pautar profilaxis con cemidón B6 300 mg/d durante al menos 6 meses.

- **Igs intravenosas.** La profilaxis rutinaria sigue sin recomendarse. Puede ser útil en pacientes con niveles bajos de IgG (< 400 mg/dL) y que presenten infecciones graves de repetición[7]. La dosis recomendada es de 0,4 g/kg cada 3-4 semanas, ajustando la dosis para mantener una IgG sérica preinfusión > 500 mg/dL.

- **Vacunación.** La utilización de vacunas inactivadas es segura en pacientes con MM y, aunque hay pocos datos disponibles de la eficacia[7], solamente con una protección parcial ya es una ventaja vacunar.

  La incidencia de infección por neumococo y por influenza es mayor que con otras enfermedades hematológicas, por lo que es especialmente importante considerar la vacunación de ambas[7]. Vacunar antes de iniciar tratamiento (al menos 2-4 semanas)[7] o si es posible en el momento del diagnóstico de la gammapatía monoclonal de significado incierto y del mieloma quiescente.

» Recomendaciones[7,9]:
- Vacuna inactiva frente a influenza de forma anual. La doble vacunación separada 30 días se podría considerar[7].
- Vacuna frente a neumococo:
  - Pacientes no vacunados previamente: vacuna conjugada (PCV13) seguida de vacuna polisacárida (PPSV23) al menos dos meses después[7,9].
  - Pacientes vacunados previamente con PPSV23: vacunar al menos un año después con PCV13[9].
  - Vacunar antes de iniciar tratamiento (al menos 2-4 semanas) o si es posible en el momento del diagnóstico de la gammapatía monoclonal de significado incierto y del mieloma quiescente.
  - Repetir a los 5 años.
- Vacunar frente a *Haemophilus influenzae* y meningococo podría estar recomendado al diagnóstico[9].
- Valorar vacunar de VHB y VHA en pacientes seronegativos[9].
- A los 6 meses del TAPH se recomienda vacunar respecto a influenza, difteria-tétanos-tosferina, meningococo C y B, *Haemophilus influenzae*, polio inactiva, hepatitis A y B, neumococo (PVC13 y PPSV23 y repetir PPSV23 cada 5 años)[9] siguiendo protocolo establecido en cada centro.
- Se recomienda, asimismo, la vacunación frente a Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2) en todos los pacientes con MM. Para mayor información, consultar las recomendaciones de la SEHH al respecto.
- Están contraindicadas las vacunas de virus atenuados[9] (triple vírica, varicela, polio oral) salvo en gammapatía de significado incierto, MM asintomático o MM en remisión con > 6 meses de quimioterapia o 2 años tras TAPH (salvo que lleven tratamiento de mantenimiento).

BIBLIOGRAFÍA

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015 Oct;100(10):125466. doi: 10.3324/haematol.2014.117176.
2. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2006 Aug;81(8):1047-53. doi: 10.4065/81.8.1047.
3. García-Sanz R, Alegre A, Capote FJ, Hernández JM, Rosiñol L, de la Rubia J, et al. Utilización de bisfosfonatos en pacientes con mieloma múltiple: recomendaciones del comité de expertos del Grupo Español de Mieloma del Programa Español de Tratamientos en Hematología. Med Clin (Barc). 2010;134(6):268-78. doi: 10.1016/j.medcli.2009.07.040. Epub 2009 Oct 28.
4. Lee OL, Horvath N, Lee C, Joshua D, Ho J, Szer J, et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. Intern Med J. 2017;47(8):938-51. doi: 10.1111/imj.13502.
5. Colleo JA, Lledó E. Recomendaciones en la prevención y manejo de la osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos. [Internet]. Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública Oral; 2013 [cited 2020 Apr 14]. Available from: http://sespo.es/wp-content/uploads/2013/Protocolo%20SESPO.%20Actuacion%20en%20pacientes%20en%20tratamiento%20 con%20Bisfosfonatos.pdf
6. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):370-81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X. Epub 2018 Feb 9.
7. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, Scaglione F, Corso A, Di Raimondo F, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: expert panel consensus-based recommendations. Blood Rev. 2019 Mar;34:84-94. doi: 10.1016/j.blre.2019.01.001. Epub 2019 Jan 9.
8. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2014 Feb 20;32(6):587-600. doi: 10.1200/JCO.2013.48.7934. Epub 2014 Jan 13.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2020. [Internet]. Dec 2019 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
10. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1760-72. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30506-6. Epub 2019 Oct 23.
11. Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA, Belch A, Dispenzieri A, Ludwig H, et al. A predictive model for risk of early grade ≥3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. Leukemia. 2018 Jun;32(6):1404-13. doi: 10.1038/s41375-018-0133-x. Epub 2018 Apr 26.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Reactivación de la Hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. [Internet]. Jul 2014 [cited 2020 Apr 14]. Available from: www.aemps.gob.es.

8 COMBINACIONES AÚN NO DISPONIBLES Y NUEVAS TERAPIAS

En este capítulo, se hará un resumen de terapias y tratamientos que se encuentran en la actualidad, en proceso de prueba y desarrollo. Algunos de ellos estarán disponibles a corto y medio plazo, por lo que en futuras actualizaciones de la guía se dispondrá de más datos sobre los mismos. Se ha querido reseñar tanto nuevos fármacos (Selinexor, Venetoclax, Melflufen e Iberdomida) como terapias más novedosas (BiTEs,CAR-T), que pronto aumentarán el arsenal farmacoterapéutico disponible para abordar el tratamiento de los pacientes con MM.

8.1. FÁRMACOS EN DESARROLLO

Selinexor

Es un inhibidor de la XPO-1 que ha demostrado eficacia en combinación con dexametasona en el ensayo fase II STORM[1] en pacientes refractarios a IP, IMiD y AcMo anti-CD38, con una tasa de respuesta de un 26% y una SLP de 3,7 meses. Este fármaco está siendo evaluado por la EMA[2], pero ha sido ya aprobado por la FDA para pacientes que han recibido al menos 4 líneas previas y cuya enfermedad sea refractaria al menos a 2 IP, 2 IMiD y un AcMo anti CD38[3].La FDA recientemente también ha aprobado su uso para pacientes adultos con MM, que hayan recibido al menos una terapia previa, en combinación con bortezomib y dexametasona[3]. Existe un programa de acceso expandido actualmente abierto para pacientes con MM en recaída que cumplan criterios de triple refractariedad.

Venetoclax

Es un inhibidor de la proteína antiapoptótica Bcl-2 que demostró eficacia en monoterapia, prácticamente restringida a pacientes con t(11;14), con una tasa de respuesta de un 40% y un tiempo hasta la progresión de 6,6 meses[5]. Posteriormente, el estudio fase III randomizado BELLINI[5] analizó la adición de venetoclax a bortezomib y dexametasona y, aunque demostró una clara ventaja en la SLP (22,4 vs. 11,5 meses [HR: 0,630; IC 95%, 0,443-0,897; p = 0,010]), la SG fue desfavorable

inicial mente para esos pacientes. Esto puede ser debido a infecciones y quizá a recaídas más agresivas, destacando la importancia de la selección adecuada de pacientes para esta opción de tratamiento[5]. En la actualidad, aunque no está aprobado para el tratamiento del MM, se podría solicitar para pacientes en recaída con t(11;14).

Melflufen

Es un péptido conjugado (PDC, *peptide drug conjugate*) que consiste en melfalán unido a un radical que lo inactiva y hace lipofílico. La acción de las aminopeptidasas celulares (enriquecidas en las células tumorales) libera el melfalán que alcanza una elevada concentración intracelular. El estudio HORIZON, que estudia el tratamiento de Melflulen en combinación con dexametasona, demostró una tasa de respuestas de un 29% y una SLP de 4 meses en pacientes expuestos a pomalidomida o daratumumab y que habían recibido una mediana de 5 (2-12) líneas previas[6]. La FDA ha aprobado Melflufen en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída o refractario, que han recibido al menos cuatro líneas de terapia previas y cuya enfermedad es refractaria al menos a un IP, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo monoclonal dirigido anti-CD38[7].

Iberdomida

Es un nuevo CELMoD (cereblon E3 ligase modulator), que se puede considerar la 4.9 generación del MiDs. Los primeros datos del estudio IBER (fase 1b/2a) muestra un 32% de respuesta en pacientes con una mediana de 5 (2-12) líneas previas[8].

8.2. INMUNOTERAPIA

8.2.1. Anticuerpos biespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos (BiTEs, *bispecific T-cell engagers*) son constructos con una doble especificidad, por una parte, frente a un antígeno tumoral, en este caso BCMA, y por otra frente a CD3. De esta forma consiguen activar las células T frente a las células tumorales. Hasta la fecha se han reportado los resultados de dos de ellos: AMG 420, que demostró un 70% de respuestas en pacientes multitratados[9], y CC-93269, con un 43% de RC a la dosis óptima en pacientes con una mediana de 5 (3-13) líneas previas, que llega a un 89% de respuestas con las dosis más altas[10].

8.2.2. Células CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*)

Se trata de linfocitos que se extraen del propio paciente (aunque se están ensayando ya linfocitos alogénicos)[11]. Se modifican genéticamente para que expresen un receptor frente a la célula

tumoral (en el caso del MM, generalmente BCMA) y, tras su expansión, se reinfunden al paciente. Se están evaluado varias estrategias que difieren en el constructo: antígeno diana (BCMA, CD38, CD19, GPRC5D… o incluso con especificidad múltiple) o molécula co-estimuladora (4.1BB, CD28…)[11].

Han demostrado tasas de respuestas superiores a un 70%-80% en pacientes sin alternativas terapéuticas, aunque con una duración limitada, puesto que la mayoría de los pacientes sigue recayendo con los datos de seguimiento actuales[11]. Entre todas las variedades actuales, podemos destacar bb2121[9], y JNJ-4528[12], ya que posiblemente sean los más próximos a la aprobación y futuro uso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019 Aug 22;381(8):727-38. doi: 10.1056/NEJMoa1903455.
2. European Medicines Agency website (EMA). Nexpovio, Selinexor. Summaries, Opinion. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nexpovio.
3. Food and Drug Administration (FDA) Website. FDA approves selinexor for refractory or relapsed multiple myeloma. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-selinexor-refractory-or-relapsed-multiple-myeloma . 2020 Dec 18.
4. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targetedn-therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 2017 Nov 30;130(22):2401-9. doi: 10.1182/blood-2017-06-788786. Epub 2017 Oct 10.
5. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1630-1642. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30525-8. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129376.
6. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):757-767. doi: 10.1200/JCO.20.02259. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296242.
7. Food and Drug Administration (FDA) Website. FDA grants accelerated approval to melphalan flufenamide for relapsed or refractory multiple myeloma. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-melphalan-flufenamide-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma. 2021 Jan 3.
8. Lonial S, van de Donk NWCJ, Popat R, Zonder JA, Minnema MC, Larsen J, et al. First clinical (phase 1b/2a) study of iberdomide (CC-220; IBER), a CELMoD, in combination with dexamethasone (DEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol. 2019;37:8006.
9. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, Attal M, Moreau P, Langer C, et al. Anti-B-cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2020 Mar 10;38(8):775-83. doi: 10.1200/JCO.19.02657. Epub 2020 Jan 2.
10. Costa L, Wong S, Bermudez A, de la Rubia J, Mateos MV, Ocio E, et al. Interim results from the first phase 1 clinical study of the B-cell maturation antigen (BCMA) 2+1 T-cell engager (TCE) CC-93269 in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). EHA Library. 2020; 295025:S205.
11. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Feb;18(2):71-84. doi: 10.1038/s41571-020-0427-6. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978608.
12. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SD, et al. Update of CARTITUDE-1: a phase Ib/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):8505-8505.

9 ANEXO. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

PRIMERA LÍNEA: PACIENTES CANDIDATOS A TAPH (I)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
DARA-VTD	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)	Semanal x 8 dosis Cada 15 d x 4 dosis Cada 15 d x 4 dosis (consolidación)	4	4 (inducción) (+ 2 consolidación)
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11		
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA	50 → 100 → 200	1-14 → 15-28 → ss.	CONTINUA	
VRD (INDUCCIÓN)	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	4 (GEM) 3 (IFM)	4-6
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA (GEM2012)	25 mg	1-21		
	LENALIDOMIDA (IFM)		1-14		
VTD (INDUCCIÓN)	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	4	4-6
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA	50 → 100 → 200	1-14 → 15-28 → ss.	CONTINUA	
VTD (CONSOLIDACIÓN)	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 8, 15, 22	5	2-3
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
	TALIDOMIDA	100 mg	1-35		

PRIMERA LÍNEA: PACIENTES CANDIDATOS A TAPH. OTROS ESQUEMAS (II)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
VEL-DEX	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	4-6
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		
PAD	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	4	4-6
	ADRIAMICINA LIPOSOMAL i.v.	30 mg/m^2	1		
	DEXAMETASONA	40 mg	1-4		
CYBORDEX (DAVIES & ENSAYO "EVOLUTION")	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	4-6
	CICLOFOSFAMIDA v.o./i.v.	500 mg (total) (EVOLUTION: 500 mg/m^2)	1, 8, 15		
	DEXAMETASONA	20 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		

PRIMERA LÍNEA: PACIENTES NO-CANDIDATOS A TAPH (I)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
DARA-VMP (ALCYONE)	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)	Semanal x 6 dosis (ciclo 1º); cada 21 d x 16 dosis (ciclos 2º-9º); mantenimiento: cada 28 d	6 semanas durante los ciclos 1º-9º y 4 después	Hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m2	Ciclo 1º: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Ciclos 2º-9º: 1, 8, 22, 29*	6	9 ciclos*
	MELFALÁN	0,25 mg/kg o 9 mg/m^2	Días 1-4 de cada ciclo (hasta 9º ciclo)		
	PREDNISONA	60 mg/m^2			
VMP (VISTA)	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	Ciclos 1º-4º: 1,4,8,11,22,25,29,32 Ciclos 5º-9º: 1, 8, 22, 29	6	9 ciclos
	MELFALÁN	0,25 mg/kg o 9 mg/m^2	1-4		
	PREDNISONA	60 mg/m^2			
VMP	BORTEZOMIB (GEM2005)	1,3 mg/m^2	Ciclo 1º: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Ciclos 2º-9º: 1, 8, 15, 22	6 (VISTA Y 1º CICLO GEM)	9 ciclos*
	BORTEZOMIB (VISTA)		Ciclos 1º-4º: 1, 4, 8, 11, 22 ,25 ,29 ,32 Ciclos 5º-9º: 1, 8, 22, 29		
	MELFALÁN	0,25 mg/kg o 9 mg/m^2	1-4		
	PREDNISONA	60 mg/m^2			
RD	LENALIDOMIDA	25 mg/d	Días 1-21	4	Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA	20/40 mg	Semanal valorar suspensión tras 12º ciclo		

* Valorar mantenimiento con BORTEZOMIB cada 15 días

PRIMERA LÍNEA: PACIENTES NO-CANDIDATOS A TAPH (II)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
VRD-RD (SWOG) (inducción)	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	8
	DEXAMETASONA v.o.	20 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA	25 mg	1-14		
RD (mantenimiento)	DEXAMETASONA v.o.	40 mg	1, 8, 15, 22	4	Hasta progresión/ intolerancia
	LENALIDOMIDA	25 mg	1-21		

MIELOMA EN RECAÍDA: ESQUEMAS TRIPLES

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
KRD	CARFILZOMIB i.v.	Ciclo 1º	20 mg/m^2	1 y 2	4	18 (combinación triple) RD: hasta intolerancia/ progresión (valorar indiv. CFZ +18º ciclo)
			27 mg/m^2	8, 9, 15, 16		
		Ciclos 2º-12º		1, 2, 8, 9, 15, 16		
		Ciclos +13º		1, 2, 15, 16		
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	SEGÚN ESQUEMA RD				
	LENALIDOMIDA					
DARA-RD	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)		Ciclos 1º-2º: semanal (8 dosis)	4	Hasta progresión/ intolerancia
				Ciclos 3º-6º: cada 15 días (8 dosis)		
				Ciclos +7º: cada 28 días		
	RD: SEGÚN ESQUEMA RD					
DARA-VD	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)		Ciclos 1º-3º: semanal	Semanas 1-9 (9 dosis)	Hasta progresión/ intolerancia
				Ciclos 4º-8º	Cada 3 semanas	
				Ciclos 9º en adelante (mantenimiento)	Cada 4 semanas	
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2		Días 1,4,8,11	Cada 3 semanas	8 ciclos*
	DEXAMETASONA	20 mg		Días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		

MIELOMA EN RECAÍDA: ESQUEMAS TRIPLES

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
DARA-KD	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)	Ciclos 1º-2º: semanal	4	Hasta progresión/ intolerancia
			Ciclos 3º-6º: quincenal		
			Ciclos 7º en adelante: mensual		
	CARFILZOMIB i.v.	20 mg/m^2	Ciclo 1º: días 1 y 2		
		56 mg/m^2	Ciclo 1º: días 8, 9, 15, 16 Ciclos 2º en adelante: 1, 2, 8, 9, 15, 16		
	DEXAMETASONA	40 mg (20 mg en > 75 años)	Semanal		
ISA-KD	ISATUXIMAB i.v.	10 mg/kg	Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22	4	Hasta progresión/ intolerancia
			Ciclos 2º en adelante: mensual		
	CARFILZOMIB i.v.	20 mg/m^2	Ciclo 1º: días 1 y 2		
		56 mg/m^2	Ciclo 1º: días 8, 9, 15, 16 Ciclos 2º en adelante: 1, 2, 8, 9, 15, 16		
	DEXAMETASONA	40 mg (10 mg en > 75 años)	Días 1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
ISA-PD	ISATUXIMAB i.v.	10 mg/kg	Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22	4	Hasta progresión/ intolerancia
			Ciclos 2º en adelante: mensual		
	POMALIDOMIDA	4 mg	Días 1-21		
	DEXAMETASONA	20 mg (20 mg en > 75 años)	Días 1, 8, 15, 22		

MIELOMA EN RECAÍDA: OTROS ESQUEMAS

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
CARFILZOMIB-DEXAMETASONA	CARFILZOMIB i.v.	Ciclo 1º	20 mg/m^2	1 y 2	4	Hasta progresión/ intolerancia
		Siguientes dosis	56 mg/m^2	Ciclo 1º: 8, 9, 15, 16		
				1, 2, 8, 9, 15, 16		
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	20 mg		1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
DARATUMUMAB MONOTERAPIA	DARATUMUMAB s.c.	1.800 mg (16 mg/kg en administración i.v.)		Ciclos 1º-2º: semanal	Semanas 1-8 (8 dosis)	Hasta progresión/ intolerancia
				Ciclos 3º-6º: cada 2 semanas	Semanas 9-24 (8 dosis)	
				Ciclos +7º: cada 4 semanas	Semanas 24+ (mto.)	

MIELOMA EN RECAÍDA: OTROS ESQUEMAS BASADOS EN INMUNOMODULADORES

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
POMALIDOMIDA-DEXAMETASONA	POMALIDOMIDA	4 mg	1-21	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	40 mg (20 mg en > 75)	Una vez a la semana		
POMADEXA + CFM	+ CICLOFOSFAMIDA	50 mg (Guía-GEM-MMRR)	1-21		
		400 mg/m^2	1, 8, 15		
PVD	POMALIDOMIDA	4 mg	1-14	3	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	Ciclos 1º-8º: 1, 4, 8, 11		
			Ciclo ≥ 9º: días 1 y 8		
	DEXAMETASONA	20 mg (10 mg > 75 años)	Ciclos 1º-8º: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
			Ciclo ≥ 9º: 1-2, 8-9		
LENALIDOMIDA-DEXAMETASONA	LENALIDOMIDA	25 mg/d	1-21	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA-D: dosis estándar	20 mg/m^2 o 40 mg totales (20 mg en > 75 años)	1-4, 9-12, 17-20 (4º ciclos) 1-4 (ss. ciclos)		
	DEXAMETASONA-d: bajas dosis		1, 8, 15, 22		

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO BASADOS EN BORTEZOMIB

ESQUEMA	FÁRMACO		DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
VELCADE®	BORTEZOMIB		1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	6-8
CYBORDEX (KROPFF)	8 ciclos	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	11
		DEXAMETASONA	20 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3	
	CICLOFOSFAMIDA		50 mg	Continuo	N/A	
	3 ciclos	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	1, 8, 15, 22	5	
		DEXAMETASONA	20 mg	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	5	
CYBORDEX (DAVIES & ENSAYO "EVOLUTION")	BORTEZOMIB		1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	9
	CICLOFOSFAMIDA		500 mg (total) vs. Ensayo EVOLUTION (500 mg/m^2)	1, 8, 15		
	DEXAMETASONA		20 mg	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		
VELCADE®	BORTEZOMIB		1,3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	3	6-8
	DEXAMETASONA (i.v./v.o.)		20/40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		

MIELOMA EN RECAÍDA: OTROS ESQUEMAS TRIPLES

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
PANOBINOSTAT-VELDEX	PANOBINOSTAT v.o.	20 mg	1, 3, 5, 8, 10, 12	3	9 + 9
	BORTEZOMIB	1,3 mg/m^2	Ciclos 1º-9º: 1, 4, 8, 11 Ciclos ≥ 10º: 1 y 8		
	DEXAMETASONA v.o.	20 mg	Ciclos 1º-9º: 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Ciclos ≥ 10º: 1, 2, 8, 9		
IxaRd (IXAZOMIB-LENDEX)	IXAZOMIB	4 mg	1, 8, 15	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	VER ESQUEMA RD			
	LENALIDOMIDA				
ELO-LD (ELOTUZUMAB-LENDEX)	ELOTUZUMAB i.v.	Ciclos 1º-2º: 10 mg/kg	1, 8, 15, 22	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		Siguientes: 10 mg/kg	1 y 15		
	DEXAMETASONA i.v./v.o.	28 + 8 mg (días ELO)/40 mg resto de días			
	LENALIDOMIDA	25 mg/d x 21 días			

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO POR VIA PARENTERAL: QUIMIOTERAPIA (II)

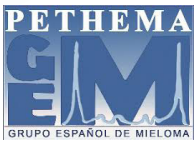
ESQUEMA	FÁRMACO		DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
VDT(L)-PACE	BORTEZOMIB		1,0 mg/m^2	1, 4, 8, 11	VARIABLE	2 + 2 x TAPH (±ALO) + 2 ciclos de consolidación
	A elegir entre:	TALIDOMIDA v.o.	100 mg	Continuo		
		LENALIDOMIDA	25 mg	1-21		
	DEXAMETASONA		40 mg	4-7		
	CISPLATINO		10 mg/m^2			
	ADRIAMICINA		10 mg/m^2			
	CICLOFOSFAMIDA		400 mg/m^2			
	ETOPÓSIDO		40 mg/m^2			
CICLOFOSFAMIDA-PREDNISONA	CICLOFOSFAMIDA i.v. PREDNISONA v.o. (= dosis de MP)		600-1000 mg/m^2	1	4-6	6
BENDAMUSTINA-PREDNISONA	BENDAMUSTINA		120-150 mg/m^2	1 y 2	4-6	6
	PREDNISONA		60 mg/m^2	1 y 4		
BEN-VEL-PRES	BENDAMUSTINA		90 mg/m^2	1 y 4	Ciclo 1º: 6 semanas Ciclos 2º-9º: cada 5 semanas	9
	BORTEZOMIB		1,3 mg/m^2	Ciclo 1º: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 Ciclos 2º-9º: 1, 8, 15, 22		
	PREDNISONA		60 mg/m^2	1-4		

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO POR VIA ORAL: ESQUEMAS "CLÁSICOS"

ESQUEMA	FÁRMACO		DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
MP	MELFALÁN (EN AYUNAS)		0,25 mg/kg o 9 mg/m^2	1-4	4-6	12
	PREDNISONA		60 mg/m^2			
MPT	TALIDOMIDA		50 → 100 → 200 mg (en pacientes mayores máximo 100 mg)	1-14 → 15-28 → 29 y ss.	4-6	12
	MP		Dosis estándar MP	1-4		
CICLOFOSFAMIDA-PREDNISONA (2 ESQUEMAS)	A	CICLOFOSFAMIDA	50 mg cada 48 horas	Días alternos	CONTINUO	
		PREDNISONA	50 mg cada 48 horas			
	B	CICLOFOSFAMIDA	200 mg/m^2 (o 600-1000 mg/m^2) d1 i.v.	1-4	4-6	VARIABLE
		PREDNISONA	60 mg/m^2			
DEXAMETASONA	DEXA-ALTAS DOSIS		20 mg/m^2 o 40 mg totales	1-4, 9-12, 17-20	5	VARIABLE
TAL-DEX	TALIDOMIDA		50 → 100 → 200 mg (en pacientes mayores máximo 100 mg)	1-14 → 15-28 → 29 y ss.	4	12
	DEXAMETASONA		20 mg/m^2 o 40 mg totales	1-4		
TALIDOMIDA	TALIDOMIDA		50 → 100 → 200 mg	1-14 → 15-28 → 29 y ss.	CONTINUO	VARIABLE
TACYDEX	TALIDOMIDA		50 → 100 → 200 mg (en pacientes mayores máximo 100 mg)	1-7 → 8-28 → 29-42 → 43 y ss.	3	6-8
	CICLOFOSFAMIDA		50 → 100 mg	1-14 → 15 y ss.		
	DEXAMETASONA		40 mg	1-4 (Ciclo 1º: 1-4, 9-12, 17-20)		

Guía de Mieloma Múltiple

Grupo Español de Mieloma

Con el aval científico de:

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia