

Guía de Práctica Clínica

Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple (MM)

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (oncoplus, onco clásico pro y onco clásico) contratado por el paciente.

Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.01	00	20 – 03 – 2018

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Nestor Juarez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE MIELOMA MÚLTIPLE		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. César Samanez F.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dra. Shirley Quintana T.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dr. Marco Villena L.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dr. Cristian Pacheco R.	Médico oncólogo	Colaborador experto
Dr. Antonio Carrasco	Médico Hematólogo	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dr. Christian Rau V.	Radio-oncólogo	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Genetista médico	Colaborador experto
Dr. Juan Velarde M.	Médico infectólogo	Colaborador experto
Dr. Raúl Valenzuela C.	Médico Nefrólogo	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán I.	Epidemiólogo	Colaborador experto

Dra. Karina Aliaga LI.	Coordinadora de las GPCs Oncosalud - Auna Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Dra. Mariana Serrano C.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Claudio Flores F.	Estadístico	Experto en estadística
Joseph Pinto O.	Biólogo	Revisor de la evidencia.
Jhajaira Araujo S.	Biólogo	Revisor de la evidencia.

REVISORES EXTERNOS GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE MIELOMA MÚLTIPLE		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Jorge J. Castillo	Médico hemato-oncólogo División de Malignidades Hematológicas Dana-Farber Cancer Institute Profesor asistente, Harvard Medical School.	Revisor experto

Conflictos de interés

Para asegurar las más alta integridad y confianza pública en las actividades que realizó el grupo elaborador, cada uno de sus miembros declararon no tener ningún conflicto de interés en el proceso de elaboración de la guía y en el desarrollo de las recomendaciones.

Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Prácticas Clínicas y el grupo elaborador de las guías (GEG); inicia con la estrategia de búsqueda bibliográfica de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II; realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando las herramientas ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía, que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada. (Ver Flujoograma N° 1)

- Estrategia de búsqueda bibliográfica:

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed-Medline, Embase, HTA Database, LILACS, SCIELO con los términos MESH:

"Multiple Myeloma"[Mesh] AND "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND "2012/07/16"[PDat]: "2017/11/30"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).

2. Se realizó la búsqueda de Guías de Prácticas Clínicas (GPCs) de Mieloma Múltiple en los organismos elaboradores y recopiladores de guías:

Organismos Elaboradores (OE)	Organismos Recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> - National Institute for Clinical Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/ - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), www.nccn.org - Cancer Care Ontario (CCO). Program in evidence based 	<ul style="list-style-type: none"> - Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a - Myeloma UK https://www.myeloma.org.uk/

care https://www.cancercare.on.ca/ - European Myeloma Network Guidelines (EMNG) - British Society of Haematology (BSH). http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/ American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) - Alberta Health Services (AHS) http://www.albertahealthservices.ca/about/Page11884.aspx - International Myeloma Working Group (IMWG)	
---	--

Se encontraron 13 GPCs de Mieloma Múltiple que abarcan diferentes tópicos de la enfermedad, publicadas en los últimos 5 años, las cuales pasaron una evaluación preliminar en la que se valoró: el año de publicación, la descripción de la metodología para la elaboración GPCs y la coincidencia con nuestro tópico de estudio; siendo solo preseleccionadas 9 GPCs (Ver Anexo N° 1).

- Evaluación de la calidad metodológica de las GPCs.

Las 9 GPCs fueron sometidas a una evaluación de calidad utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (1), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del GEG.

Se consideró a una GPC adecuada para el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global $\geq 60\%$ y un puntaje $\geq 60\%$ en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 8 GPCs de Mieloma Múltiple alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N° 1), de las cuales se tomaron recomendaciones de tratamiento; luego, estas recomendaciones fueron discutidas con el grupo de expertos, en reuniones multidisciplinarias.

Adicionalmente, la GPC de Mieloma Múltiple contiene una revisión de los aspectos teóricos de la enfermedad como de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y de pronóstico.

Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPCs

N°	Guías de Práctica Clínicas (GPCs)	Calificación del AGREE
1.	Guideline Myeloma: diagnosis and management. NICE 2016 (2).	85.1%
2.	Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. CCO 2016 (3).	81.3%
3.	International Myeloma Working Group Recommendations for Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. IMWG 2016 (4).	71%

4.	Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. BSH 2014 (5).	65%
5.	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. NCCN. Versión 2.2018-October 2, 2017(6)	63.2%
6.	Recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. EMNG 2014 (7).	60.5%
7.	Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. EMNG 2015 (8).	60.5%
8.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: guidelines from the american society for blood and marrow transplantation. ASBMT 2015 (9).	60%

- **Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

El GEG consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia, los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- **Jerarquización de la evidencia**

El GEG consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

- La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), desde el año 2009 utiliza el método GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia en tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino que utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación (Tabla N° 2).

Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, el que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas y la ulterior redacción de recomendaciones (10).

Tabla N° 2: Sistema de clasificación de evidencia según NICE.

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes, casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos

- Cancer Care Ontario (CCO) utiliza el programa del cuidado basado en evidencia (Program in Evidence - Based Care-PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia pero en cambio las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) son descritos de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (11).
- International Myeloma Working Group (IMWG) elabora sus recomendaciones en base al método GRADE con un panel de expertos en el tema, que revisa la evidencia disponible en ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios prospectivos y observacionales (Tabla N° 3); así también, llevan a cabo un consenso de expertos, para realizar recomendaciones en la cual no hay suficientes datos publicados.

Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia según IMWG.

Nivel de Evidencia y grados de recomendación Interpretación	
Nivel	
Ia	Evidencia obtenida de metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados.
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico randomizado controlado.
Ila	Evidencia obtenida de al menos un estudio no randomizado bien diseñado, incluyendo estudios fase II y casos y controles.
Ilb	Evidencia obtenida de al menos uno de otros estudios bien diseñados, cuasiexperimentales (estudios con o sin intervención planeada, incluyendo estudios observacionales)
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales y bien diseñados, tales como no randomizados, un solo grupo controlado, cohorte o serie de casos controles pareados, ensayos clínicos fase II solo publicados en forma de abstracts
IV	Reporte de comité de expertos u opinión y/o experiencia clínica de autoridades respectivas.
Grado	
A	Existe Evidencia de tipo Ia y Ib
B	Existe Evidencia de tipo Ila, Ilb y III
C	Existe evidencia de tipo IV

- British Society Haematology (BSH)/Myeloma UK, desarrolla sus recomendaciones basado en estudios randomizados controlados y en ausencia de datos randomizados, las recomendaciones fueron desarrolladas en base a una revisión de la literatura y consenso de expertos, en los que intervinieron pacientes de Myeloma UK, revisores de UK myeloma forum y revisores de la sociedad de hematología británica. Las recomendaciones fueron graduadas mediante el método GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Por otro lado, los autores consideraron la costo-efectividad de las intervenciones, así como la eficacia clínica para realizar sus recomendaciones; sin embargo, no realizaron evaluaciones económicas sanitarias.
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N°4) (10).

Tabla N°4: Sistema de clasificación de recomendaciones de NCCN.

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

- European Myeloma Network Guidelines (EMNG) presenta recomendaciones elaboradas por un panel de expertos en mieloma múltiple, basado en la evidencia de los datos publicados en estudios randomizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y otros datos publicados hasta agosto del 2013. Por otro lado, utilizó el consenso de expertos para realizar recomendaciones, donde la data publicada fue insuficiente. La graduación de las recomendaciones se realizó según el sistema GRADE (Tabla N°5).

Luego, las recomendaciones fueron entregadas a cada miembro del panel, los que también realizaron sus comentarios, además las recomendaciones también fueron discutidas en la reunión central de la EMNG en Baveno, Italia en setiembre del 2013. Finalmente, el manuscrito fue sometido a 2 rondas de revisión hasta que los expertos de EMNG lograron consenso.

Tabla N° 5: Sistema de clasificación de la evidencia según EMNG

Nivel de Evidencia y grados de recomendación Interpretación	
Grado	
1	La fuerte evidencia sugiere que el beneficio del procedimiento supera los riesgos potenciales o el riesgo del procedimiento supera el beneficio del procedimiento.
2	La evidencia sugiere que el beneficio y riesgo del procedimiento es finamente balanceada o incierta.
Evidencia	
A	Evidencia consistente de revisiones sistemáticas de estudios randomizados de alta calidad o de estudios randomizados de alta calidad o de estudios observacionales de alta calidad.

B	Evidencia de estudios observacionales y randomizados con defectos metodológicos.
C	Evidencia de estudios randomizados y observacionales con defectos metodológicos y otras fuentes de evidencia (series de casos).

- La American Society Bone Marrow Transplantation (ASBMT) realizó una revisión de todos los datos publicados desde el 2002 al 2014 en bases de datos como Pubmed, utilizó los términos de mieloma múltiple y trasplante. Los estudios fueron graduados acorde a los criterios del comité de revisión, basado en el sistema de clasificación de la evidencia de la ASBMT; el cual ha sido adaptado del sistema de graduación de la evidencia del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Tabla N°6).

Tabla N° 6: Sistema de clasificación de evidencia SIGN.

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos

Grado de recomendación

Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, esta no refleja la importancia clínica de la recomendación.

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con
----------	--

	estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 2++.
D	Evidencia con estudios de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 2++.
Punto de buena práctica	
✓	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado, que califica en base a 4 ítems:

Tabla N° 7: Ítems a evaluar en el ADAPTE

ITEMS DE EVALUACIÓN		TIPO DE CALIFICACIÓN		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso			
4.	No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Radioterapia, Infectología y Nefrología. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en alguno de los ítems, se realizó una discusión al respecto y se planteó soluciones que variaba entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones de Manejo Multidisciplinario**

Participaron un total de 9 colaboradores expertos con competencias en el tema de estudio (médico oncólogo, hematología, radioterapia, infectología, nefrología), un total de 40 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar el ADAPTE (Ver Anexo N°2).

- **Sobre las recomendaciones modificadas**

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones. El sustento se señala en el (Ver Anexo N° 2). Fueron eliminadas en total 14 recomendaciones, de las cuales 12 recomendaciones contenían esquemas de tratamiento con drogas aún no comercializadas en el país, es decir sin registro sanitario en DIGEMID.

- **Método para la graduación de las recomendaciones**

El sistema GRADE (12) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias, así como costes y uso de recursos.

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia. Finalmente, todas las recomendaciones, se formularon en un consenso formal.

Tabla N° 8: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda

	hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 8 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la GPC de Mieloma Múltiple radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (12), mediante la aplicación del método ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

- **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés (definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en Mieloma Múltiple), consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de MM a través de una plataforma web donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback sobre su opinión acerca de la utilidad de la GPC, así como la claridad de las recomendaciones haciendo uso de una encuesta simple. (Ver anexo N° 3). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como el aporte del revisor externo. Las herramientas utilizadas fueron formato impreso colocado en un lugar visible y de fácil acceso dentro de las áreas de consulta externa y hospitalización, la publicación dentro de la página web institucional, así como su inserción en un aplicativo smartphone para el personal médico. La difusión a los pacientes se realizó a través de paneles, videos promocionales y durante cada acto médico dentro de las sedes de Oncosalud.

La aplicación de la GPCs será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de Auditoría Médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de la Guía, se consideraron sólo 2 indicadores básicos para medir la adherencia a las recomendaciones vertidas en la GPC (Ver Anexo N° 4).

- **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales para su aplicación**

Dentro de los factores facilitadores contamos con médicos oncólogos que son referentes nacionales e internacionales en el campo de su competencia. La actualización del personal de salud es garantizada a través de la participación continua de nuestros especialistas en congresos internacionales y latinoamericanos donde se toman las decisiones más relevantes en el campo de la oncología aplicada a la práctica clínica.

La toma de decisiones en la atención de salud del paciente se realiza luego de una reunión multidisciplinaria llevando consigo la opinión y preferencia del paciente como eje primordial para la toma de decisiones; por lo que, en la presente GPC se hizo partícipe a los pacientes, a través de una encuesta simple para conocer su perspectiva de la aplicación de una GPC para el manejo de las neoplasias.

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en Salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Una barrera organizativa potencial para su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Una de las motivaciones para el desarrollo de las guías es que el paciente se empodere sobre las mejores opciones de manejo disponibles y pueda tomar una decisión más sólida al momento de optar por un tipo de cobertura.

- **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría al usuario diana se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud.

- **Procedimiento de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un panel permanente conformado por los coordinadores logísticos y 1 colaborador experto de cada área (Ver Anexo N° 5), encargados de la monitorización de la GPC en forma regular y de la actualización de búsqueda bibliográfica, como de los cambios en la práctica clínica basada en evidencia. El GEG acordó en reunión que la actualización de la GPC será cada 3 años y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

- **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC, este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al

contenido con el que debe contar una guía de práctica clínica para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

Tabla N° 9: Encuesta a pacientes para el uso de GPCs en la atención médica

<ol style="list-style-type: none">1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?<ol style="list-style-type: none">a. Sib. Noc. No se2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?<ol style="list-style-type: none">a. Sustento científico para el tratamiento.b. Que tenga las mejores opciones de tratamientoc. Los efectos adversos de los tratamientosd. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.3. ¿cuales otros temas creen Ud. que debamos considerar en la GPC?

Los resultados son descritos en el Anexo (Ver Anexo N°6).

- **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por 1 revisor externo con conocimiento amplio de la neoplasia a tratar en cada GPC. El instrumento para la revisión externa del experto se basa en un formulario abierto de preguntas (Ver Anexo N°7).

El Revisor externo, onco - hematólogo con experiencia en el manejo de Mieloma Múltiple, considera en términos globales que la presente Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Mieloma Múltiple es una herramienta válida que enlaza las recomendaciones con la evidencia científica disponible, consideradas por las diferentes entidades desarrolladoras de GPCs como el National Cancer Comprehensive Cancer Network y el International Myeloma Working Group, entre otros. En su opinión personal es una guía representativa y confiable para alcanzar el más alto nivel de cuidado de salud del paciente con Mieloma Múltiple.

Recomendaciones, Nivel de Evidencia y GRADE Guía de Práctica Clínica

Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
A. Plasmocitoma solitario (PS)		
1.	En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo, se sugiere radioterapia a 40 - 50 Gy en fracciones de 1.8 - 2 Gy. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
2.	En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo estructuralmente inestable o con riesgo de compresión neurológica, se sugiere cirugía seguida de radioterapia o solo radioterapia. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
3.	En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo, se recomienda un seguimiento cada 3 a 6 meses. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
B. Mieloma “smoldering” (asintomático)		
4.	En pacientes con Mieloma “smoldering” (asintomático), se recomienda observación. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
5.	En pacientes con Mieloma “smoldering” (asintomático), se sugiere un seguimiento cada 3 a 6 meses. (Categoría 1, NCCN) (Grado A, BSH)	Débil a favor
C. Mieloma múltiple (sintomático)		
i. Terapia de Inducción en candidatos a TPH		
6.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/lenalidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a Favor
7.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Bortezomib/doxorubicina/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
8.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a Favor
9.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con	Débil a favor

	Ixazomib/lenalidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2B, NCCN)	
10.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/talidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a Favor
11.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
12.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
13.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Dexametasona /talidomida /cisplatino /doxorubicina /ciclofosfamida /etopósido /bortezomib (BTD-PACE) como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
ii. Terapia de inducción en no candidatos a TPH		
14.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Bortezomib/lenalidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
15.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH, se recomienda terapia de inducción con Lenalidomida/bajas dosis de dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
16.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
17.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH, se sugiere terapia de inducción con ixazomib/lenalidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
18.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH, se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
19.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH con respuesta a terapia de inducción, se recomienda mantenimiento, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
20.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH con	Débil a favor

	respuesta a terapia de inducción, se sugiere continuar el tratamiento inicial como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	
D. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)		
21.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH y respuesta a terapia de inducción, se recomienda TPH autólogo. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
22.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH autólogo, se recomienda el régimen de acondicionamiento melfalán 200 mg/m ² . (Grado A, ASBMT)	Fuerte a favor
23.	En pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal candidatos a TPH autólogo, se recomienda el régimen de acondicionamiento melfalán 100-140 mg/m ² . (Grado C, IMWG)	Fuerte a favor
24.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable post TPH, se recomienda tratamiento de mantenimiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
25.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH, se sugiere evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) como parámetro de riesgo y pronóstico. (Grado B, ASBMT)	Débil a favor
26.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, se sugiere un segundo Auto-TPH, como una opción de tratamiento (Grado B, ASBMT)	Débil a favor
27.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, se sugiere un segundo Auto-TPH cuando se ha tenido al menos 12 meses de remisión al primer Auto-TPH. (Grado B, ASBMT)	Débil a favor
28.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, se sugiere TPH alogénico. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
29.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico con respuesta o enfermedad estable post TPH, se sugiere observación. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
30.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico y presentan recaída/progresión de enfermedad, se sugiere infusión de linfocitos del donante, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Punto de Buena Práctica Clínica
E. Tratamiento de mantenimiento en mieloma múltiple		
31.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, se recomienda mantenimiento con Lenalidomida, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN) (Grado A, ASBMT) (Grado 1A, EMNG)	Fuerte a favor

32.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, se sugiere mantenimiento con talidomida, como una opción de tratamiento. (Grado A, ASBMT) (Grado 1B, EMNG)	Débil a favor
33.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, se recomienda mantenimiento con Bortezomib, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN) (Grado 2A, EMNG)	Fuerte a favor
F. Tratamiento de mieloma múltiple recaída o refractario		
34.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída, se sugiere repetir la terapia de primera línea, si la recaída fue posterior a los 6 meses de terminado el tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
35.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Bortezomib/lenalidomida /dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
36.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Daratumumab/Bortezomib /dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
37.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Daratumumab/lenalidomida /dexametasona como opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
38.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Ixazomib/lenalidomida /dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
39.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Bendamustine/bortezomib/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
40.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere bendamustine/lenalidomida /dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
41.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere bortezomib/doxorubicina liposomal/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
42.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere bortezomib/ciclofosfamida /dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría	Débil a favor

	2A, NCCN)	
43.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
44.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Débil a favor
45.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Daratumumab, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
46.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Daratumumab/pomalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
47.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Ixazomib/Dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
48.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Ixazomib/Pomalidomida/ dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
49.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
50.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona como una opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
51.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se recomienda Pomalidomida/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
52.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Pomalidomida/bortezomib/dexametasona como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
53.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Bendamustina monoterapia como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
54.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere Dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP) como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
55.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a	Débil a favor

	tratamiento, se sugiere Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (DT-PACE) con o sin bortezomib (BTD-PACE) como opción una de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	
56.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento, se sugiere altas dosis de ciclofosfamida como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
G. Terapia coadyuvante o de soporte		
i. Enfermedad ósea		
57.	En pacientes con mieloma múltiple con enfermedad activa, se recomienda terapia con bifosfonatos. (Categoría 1, NCCN) (Grado 1A, EMNG) (Categoría 1A, BSH).	Fuerte a favor
58.	En pacientes con mieloma múltiple sintomático sin enfermedad ósea evidente por radiografía convencional, se sugiere terapia con ácido zoledrónico. (Grado 1B, EMNG)	Débil a favor
59.	En pacientes con mieloma múltiple asintomático, no se sugiere terapia con bifosfonatos, salvo en caso de fractura vertebral u osteoporosis que no son debido a MM. (Grado 1A, EMNG)	Débil en contra
60.	En paciente con mieloma múltiple con enfermedad activa, no se sugiere Denosumab como parte de la terapia en enfermedad ósea. (Grado C, EMNG).	Débil a favor
61.	En pacientes con mieloma múltiple, se recomienda realizar un examen dental, previo al inicio de la terapia con bifosfonatos. (Categoría 2 A, NCCN) (Categoría 1A, BSH) (Grado 2C, EMNG)	Fuerte a favor
62.	En pacientes con mieloma EC I o mieloma “smoldering” (asintomático), no se sugiere terapia con bifosfonatos. (Categoría 2A, NCCN) (Categoría 2C, BSH)	Débil en contra
63.	En pacientes con mieloma múltiple que cursen con dolor óseo no controlado, riesgo de fractura patológica o de compresión medular, se recomienda radioterapia 8 Gy en 1 sola fracción o 10 - 30 Gy en 2 a 3 fracciones. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, BSH)	Fuerte a favor
64.	En pacientes con mieloma múltiple que cursen con fractura patológica en huesos largos, compresión medular secundaria a lesión ósea o inestabilidad de columna vertebral, se recomienda una evaluación por el servicio de ortopedia y traumatología. (Categoría 2 A, NCCN) (Grado 1A, BSH)	Fuerte a favor
65.	En pacientes con mieloma múltiple que cursen con fractura vertebral sintomática por mecanismo de compresión, se recomienda vertebroplastia o cifoplastia. (Categoría 2 A, NCCN) (Grado 1A, BSH)	Fuerte a favor
ii. Hipercalcemia		

66.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia leve (calcio corregido 2.6 - 2.9 mmol/l), se recomienda hidratación oral y/o endovenosa de fluidos. (Grado 1A, BSH)	Fuerte a favor
67.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia moderada a severa (calcio corregido > 2.9 mmol/l), se recomienda hidratación endovenosa de fluidos y furosemida si es necesario. (Grado 1B, BSH)	Fuerte a favor
68.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia, se recomienda bifosfonatos (de preferencia ácido zoledrónico) o denosumab, corticoides y/o calcitonina. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, BSH)	Fuerte a favor
iii. Hiperviscosidad		
69.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hiperviscosidad sintomática, se recomienda plasmaféresis con reemplazo de solución salina. (Categoría 2A, NCCN) (Grado A1, BSH)	Fuerte a favor
70.	Si el procedimiento de plasmaféresis no está disponible y el paciente cursa con hiperviscosidad sintomática, se recomienda venodisección isovolémica con reemplazo de solución salina como medida de mantenimiento. (Grado A1, BSH)	Fuerte a favor
iv. Anemia		
71.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con anemia sintomática persistente y se les ha descartado deficiencia de hierro, vitamina B12 o hemólisis, se recomienda iniciar terapia con eritropoyetina. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, EMNG)	Fuerte a favor
72.	En pacientes con mieloma múltiple y deficiencia de hierro durante el tratamiento con eritropoyetina, se recomienda tratar con hierro endovenoso. (Grado 1A, EMNG)	Fuerte a favor
v. Infecciones		
73.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con infección recurrente que amenaza la vida e hipogammaglobulinemia, se sugiere iniciar terapia con inmunoglobulina endovenosa. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 2C, EMNG)	Débil a favor
74.	En pacientes con mieloma múltiple en remisión, se sugiere vacuna conjugada neumocócica seguido de vacuna neumocócica polisacárida al año siguiente, con refuerzo de esta última a los 10 años solo si el paciente tiene ≤ 60 años. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1C, EMNG)	Débil a favor
75.	En pacientes con mieloma múltiple que reciban un régimen de tratamiento, que contenga dexametasona a dosis altas, se sugiere profilaxis anti-infecciosa, contra pneumocystis jiroveci, herpes y hongos. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor

76.	En pacientes con mieloma múltiple no se sugiere profilaxis antibiótica. (Grado 2C, BSH)	Débil en contra
77.	En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con inhibidores de proteosoma o daratumumab, se recomienda profilaxis para herpes zoster. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, EMNG)	Fuerte a favor
78.	En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con trasplante de células progenitoras de tipo alogénico o autólogo y con serología positiva para virus de la varicela zoster, se recomienda profilaxis. (Grado 1C, EMNG)	Fuerte a favor
vi. Disfunción renal		
79.	En pacientes con mieloma múltiple con creatinina sérica estable se recomienda evaluar la función renal con CKD - EPI (de preferencia) o MDRD (Grado A, IMWG) .	Fuerte a favor
80.	En pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal, se sugiere hidratación y evitar uso de agentes nefrotóxicos como AINES, antibióticos aminoglucósidos, furosemida y medios de contraste. (Categoría 2A, NCCN) (Grado A, IMWG) (Grado 1A, BSH) .	Débil a favor
81.	En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento crónico con bifosfonatos, se recomienda monitoreo de la función renal. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Grado 1A, EMNG) .	Fuerte a favor
82.	En pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal severa (CICr < 30ml/min), no se recomienda pamidronato, ni ácido zoledrónico. (Grado A, IMWG) (Grado 1A, EMNG)	Fuerte en contra
83.	En pacientes con mieloma múltiple e indicación de hemodiálisis, se sugiere asociar la terapia anti mieloma. (Grado B, IMWG)	Débil a favor
84.	En pacientes con mieloma múltiple y elevación constante de creatinina sérica, así como cadenas ligeras, se sugiere plasmaféresis. (Categoría 2B, NCCN) (Grado 2C, BSH) (Grado C, IMWG)	Débil a favor
85.	En pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal, se sugiere biopsia renal si está clínicamente indicado. (Categoría 2A, NCCN) (Grado B, IMWG)	Débil a favor
viii. Coagulación y/o Trombosis		
86.	En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con terapia inmunomoduladora (ejemplo, talidomida o lenalidomida), se recomienda dosis plenas de aspirina (100 mg). (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Grado 1A, EMNG)	Fuerte a favor
87.	En pacientes con mieloma múltiple y alto riesgo de trombosis, se recomienda terapia anticoagulante. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, EMNG) (Grado 1B, BSH) .	Fuerte a favor

88.	En pacientes con mieloma múltiple y tromboembolismo venoso (TEV) a pesar de terapia anticoagulante, se sugiere suspender la terapia anti mieloma que condicione TEV. (Grado 2C, EMNG).	Débil a favor
ix. Neuropatía periférica		
89.	En pacientes con mieloma múltiple que desarrollan neuropatía periférica, se recomienda manejo con agentes neuromoduladores. (Grado 1A, BSH)	Fuerte a favor

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
AC	Anormalidades cromosómicas
AEC	Anemia por enfermedad crónica
AEE	Agentes estimuladores de eritropoyetina
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALO-TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico
AP	Amiloidosis primaria
AUTO-TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
AVD	Actividades de la vida diaria
AZ	Ácido zoledrónico
BA(I)D	Bortezomib + Doxorrubicina liposomal + Dexametasona
BAD	Bortezomib + Doxorrubicina + Dexametasona
BCD	Bortezomib + Ciclofosfamida + Dexametasona
Be	Bendamustina
BeBD	Bendamustina + Bortezomib + Dexametasona
BeLD	Bendamustina + Lenalidomida + Dexametasona
bFGF	Factor de crecimiento básico del fibroblasto
BLD	Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona
BT	Bortezomib + Talidomida
BTD	Bortezomib + Talidomida + Dexametasona
BTD-PACE	Bortezomib + Talidomida + Dexametasona + Cisplatino + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Etopósido.
CG	Citogenética
CKD-EPI (Siglas en inglés)	Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica
CICr	aclaramiento de creatinina
CLD	Ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona
CM	Compresión medular
CM	Células mielomatosas
CPH	Células progenitoras hematopoyéticas
Crs	Creatinina sérica
CSC	Calcio sérico corregido
CT-CEA	Criterios de Toxicidad Comunes para eventos adversos

CysC	Cistatina-C
Da	Daratumumab
DaBD	Daratumumab + Bortezomib + Dexametasona
DaLD	Daratumumab + Lenalidomida + Dexametasona
DaPD	Daratumumab + Pomalidomida + Dexametasona
DCEP	Dexametasona + ciclofosfamida + etopósido + cisplatino
DTOR	Daño a tejido u órgano relacionado al MM
EDIM	Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal
EE	Enfermedad estable
EPO	Eritropoyetina
EV	Endovenoso
FDA (siglas en inglés)	Food and Drug Administration
FGe	Filtrado glomerular estimado
FGF (Siglas en inglés)	Factor de crecimiento del fibroblasto
GPC	Guía de práctica clínica
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
HAD	Hormona antidiurética
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HC	Altas dosis de ciclofosfamida
HCM	Hipercalcemia maligna
HGF	Factor de crecimiento del hepatocito
HR (Siglas en inglés)	Hazard ratio
IBG	Infecciones bacterianas graves
IC	Intervalo de confianza
ID	Ixazomib + Dexametasona
ILD	Ixazomib + Lenalidomida + Dexametasona
IMiD	Drogas inmunomoduladoras
INC	Instituto Nacional del Cáncer
IP	Inhibidor de proteosoma
IPD	Ixazomib + Pomalidomida + Dexametasona
IPT	Intercambio de plasma terapéutico
IR	Insuficiencia renal
LCP	Leucemia de células plasmáticas

LCR	Líquido céfalo raquídeo
LD	Lenalidomida + Dexametasona
Ld	Lenalidomida bajas dosis de Dexametasona
MDRD (Siglas en inglés)	Modificación de la dieta en la enfermedad renal
MGUS (Siglas en inglés)	Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS)
MM	Mieloma múltiple
MMP (Siglas en inglés)	Proteínas metaloproteinasas de la matriz extracelular
MO	Médula ósea
MPB	Melfalán + prednisona + bortezomib
MPT	Melfalán + prednisona + talidomida
MS	Mieloma “smoldering”
MW	Macroglobulinemia de Waldenström
NIMC	Nefropatía inducida por medio contraste
NP	Neuropatía periférica
OE	Organismo elaborador
OR	Organismo recopilador
PBD	Pomalidomida + Bortezomib + dexametasona
PCD	Pomalidomida + ciclofosfamida + dexametasona
Pd	Pomalidomida + dosis bajas de dexametasona
PD	Pomalidomida + dexametasona
PE	Progresión de enfermedad
PET CT	Tomografía por emisión de positrones
PG	Prostaglandinas
QT	Quimioterapia
RANKL	Activador del receptor del ligando factor nuclear-kappa B
RC	Respuesta completa
RCE	Respuesta completa estricta
RNM	Resonancia magnética
RP	Respuesta parcial
RPMB	Respuesta parcial muy buena
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global

SLE	Sobrevida libre de eventos
SLP	Sobrevida libre de progresión
TC	Tomografía computarizada
TEV	Tromboembolismo venoso
TFG	Tasa de filtración glomerular
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TRG	Tasa de respuesta global
VAD	Vincristina + Doxorrubicina + Dexametasona
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

INDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	1
III.	POBLACIÓN DIANA	1
IV.	USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V.	PROCESO A ESTANDARIZAR	1
	5.1 Nombre y código CIE 10	1
VI.	CONSIDERACIONES GENERALES	1
	6.1 Definición	1
	6.2 Etiología	2
	6.3 Fisiopatología	2
	6.4 Aspectos epidemiológicos	4
	6.5 Factores de riesgo.....	5
	6.5.1 Factores epidemiológicos	5
	6.5.2 Factores hereditarios	5
VII.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
	7.1 Cuadro clínico	6
	7.1.1 Signos y síntomas	6
	7.1.2 Interacción cronológica.....	8
	7.2 Diagnóstico.....	9
	7.2.1 Criterios diagnósticos	9
	7.2.2 Diagnóstico diferencial.....	10
	7.3 Exámenes auxiliares	14
	7.3.1 Examen histopatológico de Médula ósea.....	14
	7.3.2 Imágenes.....	16
	7.3.3 Evaluación Genética.....	17
	7.4 Estadiaje	18
	7.4.1 Estadiaje clínico y evaluación pronóstica	18
	A. Estadiaje de Durie-Salmon.....	18
	B. Sistema Internacional de Estadiaje (ISS-MM)	19
	C. Sistema Internacional de Estadiaje revisado (R-ISS)	20
	7.4.2 Estratificación de Riesgo genético	20
	7.5 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive	21
	7.5.1 Manejo multidisciplinario de Mieloma Múltiple.....	21
	7.5.2 Tratamiento.....	21
	A. Plasmocitoma solitario.....	21
	B. Mieloma “smoldering” (asintomático)	23
	C. Mieloma Múltiple (sintomático)	24
	i. Terapia de inducción en candidatos a TPH	25

ii. Terapia de inducción en no candidatos a TPH	29
D. Trasplante de progenitores hematopoyéticos	31
E. Terapia de mantenimiento	36
F. Tratamiento de mieloma múltiple recaída o refractario	39
G. Terapia coadyuvante o de soporte	48
i. Enfermedad ósea	49
ii. Hipercalcemia	52
iii. Síndrome de Hiperviscosidad	53
iv. Anemia	54
v. Infecciones	55
vi. Disfunción renal	58
vii. Coagulación y/o Trombosis	61
viii. Neuropatía periférica	62
7.5.3 Evaluación de la respuesta	62
7.5.4 Esquemas de tratamiento sistémico	66
7.5.5 Efectos adversos o colaterales del tratamiento	73
7.5.6 Signos de alarma	79
7.5.7 Criterios alta	80
7.5.8 Pronóstico	80
7.5.9 Seguimiento después del tratamiento	80
7.6 Complicaciones	80
7.6.1 Complicaciones en Mieloma Múltiple	80
A. Principales complicaciones	81
i. Eventos óseos	81
ii. Hipercalcemia	82
iii. Hiperviscosidad	83
iv. Anemia	83
v. Infecciones	84
vi. Disfunción renal	84
vii. Coagulación y/o Trombosis	84
viii. Neuropatía periférica	85
7.7 Criterios de referencia y contrarreferencia	85
7.8 Flujogramas	86
7.8.1 Flujograma 1: Proceso de elaboración de GPCs	86
7.8.2 Flujograma 2: Manejo multidisciplinario de MM	87
VIII. ANEXOS	88
Anexo 1: Listado de GPCs de MM preseleccionadas	88
Anexo 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el Adapte	89
Anexo 3: Encuesta a a los grupos de interés	94
Anexo 4: Indicadores de evaluación de la GPC de MM	95
Anexo 5: Panel de actualización de la GPC de MM	96
Anexo 6: Resultado de la encuesta a pacientes sobre las GPCs	97
Anexo 7: Formulario de revisión externa de la GPC de MM	98
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario de Mieloma múltiple (MM) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple.

II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con Mieloma múltiple según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del Mieloma múltiple.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de Mieloma múltiple. No se abordará en esta guía recomendaciones para leucemia de células plasmáticas.

IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de Mieloma múltiple. El ámbito de aplicación de la GPC será todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario de Mieloma Múltiple.

5.1 Nombre y Código CIE 10

Mieloma Múltiple - Código CIE 10: C 90.0

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 Definición

Mieloma Múltiple es una neoplasia hematológica que se caracteriza por proliferación clonal de células plasmáticas, que conlleva a destrucción ósea y falla en la producción a nivel medular (13).

6.2 Etiología

Etiología desconocida, salvo las causas subyacentes de las neoplasias malignas (14).

6.3 Fisiopatología

El MM es un tipo de neoplasia con celularidad clonal adquirida que involucra inicialmente al linfocito B del centro germinal (15). El mecanismo de transformación de una célula plasmática a una célula mielomatosa aún no se ha descrito, pero se sabe que implica cambios genéticos a nivel del cromosoma (translocaciones y deleciones) o mutaciones en genes individuales (16).

La mayoría de las translocaciones tienen puntos de corte en la región del gen de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina, lo que indica que los cambios ocurren cuando el linfocito B cambia el fenotipo de IgM a uno de los otros tipos de inmunoglobulinas (16).

Las mutaciones a menudo están en genes que codifican proteínas importantes para el crecimiento celular, la diferenciación celular y la muerte celular.

Alteraciones genéticas:

-Translocación en la región 14q32

La translocación cromosómica de la región 14q32, que afecta al locus de la cadena pesada de las Ig (IgH) y a las deleciones 13q, han permitido conocer los mecanismos de oncogénesis en el MM (16).

A través de citogenética (CG) se ha identificado anomalías cromosómicas (en número o estructurales) en el 20 a 60% de los pacientes con MM, que correlacionan con el estadio de la enfermedad: 20% en el EC I, 30 al 49% en el EC II y más del 60% en el EC III (17).

Con respecto a la anomalía cromosómica en número, el 60% consiste en anomalías por hiperdiploidia, 5% en pseudodiploidia y el 30% en hipodiploidia. La hipodiploidia se asocia a un pronóstico desfavorable (18). Las trisomías son frecuentes y la monosomía 13 es la más frecuente.

Las anomalías cromosómicas en estructura se detectan por CG en el 30 al 40% de las translocaciones que afectan a la banda 14q32 del locus IgH. Con la técnica de FISH, que facilita el estudio de células en interfase y permite adaptarse al bajo índice mitótico de los plasmocitos, detecta casi el 75% de las translocaciones a este nivel, indicando que las translocaciones 14q32 tienen un papel importante en la fisiopatología del MM (19).

Se han determinado 3 translocaciones recurrentes: t(11;14), t(4;14) y t(14; 16) que corresponden a procesos oncogénicos precoces en MM (17).

La t(11;14) se asocia a una sobreexpresión de la ciclina D1 que caracteriza a un grupo de pacientes con una tasa baja de Ig monoclonal, citología

linfoplasmocitaria, bajo índice proliferación y excepcionalmente hiperdiploidias (20). Su valor pronóstico no está definido pero alrededor de 25% de estos pacientes presenta MM de cadena ligera lo que haría suponer que la t(11;14) ocurre en los MM ex novo. (15)

La t(4;14) produce una sobreexpresión de la proteína FGFR3 que corresponde al receptor del factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), relacionado con la estimulación de la proliferación y/o supervivencia de las células mielomatosas que expresan patológicamente FGFR3 (15). En el 85% de los casos, se asocia una del(13). La t(4;14) con frecuencia se describe en el isotipo IgA y con la misma frecuencia en el MM y en la leucemia de células plasmáticas más no en los plasmocitos de gammapatías monoclonales benignas (15).

La t(14;16) es excepcional (2% de los MM) pero está presente en el 11% de las LCP. En el 75% de los casos, se asocia a del(13). Se estima un pronóstico desfavorable (15).

-Oncogen c- myc

El reordenamiento del oncogen c-myc parece ser un proceso secundario en la génesis del MM. Está presente en el 15% de los pacientes con MM y LCP. Se asocia a una tasa sérica de B2 microglobulina elevada (15).

Mecanismos de señalización:

-Vía JAK/STAT

La IL 6 se une con su receptor (IL6R) en la cadena alfa específica, formando un receptor complejo de IL 6 (2 cadenas alfa y 2 cadenas beta) que activa a las proteínas no transmembrana de las familias JAK y Src con actividad tirosin kinasa. La activación de los miembros de la familia JAK conduce a la activación en cascada de la vía de señalización JAK/STAT (15).

Las proteínas STAT son factores de transcripción que forman dímeros y migran al núcleo a nivel de los promotores de los genes diana, regulando la transcripción. Se sabe que el STAT3 activa la transcripción del gen Bcl-XL con función antiapoptótica en la línea de las células mielomatosas U266 dependiente de IL6, y que el uso de dominantes negativos de STAT3 induce a la apoptosis de estas células (15).

-Vía RAS/MAP cinasa

Es una vía también activada por IL6. La activación de la p21RAS induce a la fosforilación y la activación de Ras - 1 y de las MAPK, también conocidas como proteínas ERK con actividad serina - treonina cinasas, que intervienen en la progresión del ciclo celular, así como proliferación celular. El bloqueo de esta vía mediante ARN antisentido, anti MAPK, inhibe la proliferación de las células mielomatosas que se multiplican en presencia de IL6. Además, las mutaciones activadoras p21RAS son muy frecuentes en el MM, aproximadamente 40% al diagnóstico y aumenta a medida que progresa la enfermedad (15).

-Vía de la Fosfatidilinositol 3 cinasa

Se ha descrito una activación constitutiva de esta vía en numerosas líneas células de MM, dicha activación conduce a la fosforilación de serina y treonina de la proteína AKT/PKB con acción antiapoptótica (21). Falta determinar cuáles son los mecanismos de activación de esta vía y su función in vivo.

Rol de la angiogénesis:

Las CM producen factores angiogénicos y secretan una familia de proteínas metaloproteinasas de la matriz (MMP) como MMP7 (22). Las MMP requieren calcio y zinc para producir la hidrólisis de macromoléculas matriciales como colágeno, fibronectina, laminina y proteoglicanos. La actividad aumentada de las MMP se ha relacionado con fenómeno de angiogénesis, invasión tumoral y metástasis.

Los VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular), HGF (Factor de crecimiento del hepatocito) y bFGF (Factor de crecimiento básico del fibroblasto), se encuentran elevados en la MO de los pacientes con MM. Los plasmocitos expresan y secretan isoformas biológicamente activas del VEGF, pero no expresa los receptores tipo FLT- 1 y FLK1/DR (23). En cambio, el VEGF sintetizado por las células plasmáticas interacciona con su receptor FLK-1, con actividad tirosin kinasa, en la superficie de las células estromales, transmitiendo una señal que conduce a la producción de IL 6 por las células endoteliales que a su vez actúa en las células plasmáticas por un mecanismo paracrino (15). Dicha interacción, célula endotelial y plasmocito, refleja la complejidad de las interacciones entre las distintas células y su rol con la supervivencia, proliferación y diseminación de las células plasmáticas.

6.4 Aspectos epidemiológicos

En general, el MM representa el 1.8% de todos los tipos de cáncer y aproximadamente el 15% de todas las neoplasias hematológicas (24).

En nuestro país, según el reporte de Globocan 2012, se registraron 433 casos nuevos de MM, con una incidencia estandarizada del 1.7 por 100,000 habitantes (25). En Lima - Metropolitana, de acuerdo al Registro de Cáncer 2010 - 2012, alcanza una tasa de incidencia estandarizada del 2.1 por 100,000 en ambos sexos (26).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el periodo 2002 - 2006 describe una mediana de SG de 33 meses con una sobrevida a 5 años de 31.5% (27).

En la población de afiliados a Oncosalud, según nuestro reporte epidemiológico, la tasa de incidencia estandarizada de MM en los pacientes durante los años 2008 - 2013 fue de 2.1 por 100.000 en ambos sexos. La mediana de sobrevida global fue de 3.9 años en un tiempo de seguimiento de 10 años con una tasa de SG a 5 años de 37.9% y de 24.4% a 10 años, según reporte interno.

Tabla N° 9: Incidencia, Mortalidad y Supervivencia del Mieloma Múltiple en Perú, Lima-Metropolitana y Oncosalud-Auna.

Según sexo	Perú ^a		Lima - Metropolitana ^b		Oncosalud - Auna ^c	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008-2013)	SG (2000 - 2005)
Mujer	1.1	0.8	1.7	1.1	1.9	Mediana: 3.9 a.
Varón	2.2	1.7	2.6	1.6	2.3	SG a 5 a: 37.9%
Ambos	1.7	1.2	2.1	1.3	2.1	SG a 10 a: 37.9%

^aGlobocan 2012, ^bLima Metropolitana 2000 - 2012, ^cReporte Interno Oncosalud, SG: supervivencia global, a: años
La incidencia y mortalidad es presentado como tasa estandarizada según edad e indica la proporción en 100, 000 habitantes.

6.5 Factores de riesgo

6.5.1 Factores epidemiológicos

Los siguientes son considerados factores epidemiológicos relacionados con MM:

- Edad: La edad media al diagnóstico es 69 años. La incidencia es mayor en el rango de 65 a 74 años (27.7%) (28).
- Sexo: Es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (aproximadamente 1.4: 1).
- Raza: Con una frecuencia dos veces mayor en AA (afroamericanos) vs EA (americanos europeos), sin diferencias en sobrevida (29).
- Radiaciones: Estudios realizados en el Laboratorio Nacional de Los Álamos y otras instalaciones, así como aquellos expuestos a la radiación de la bomba atómica sugieren un aumento en la probabilidad de desarrollar MM para aquellos que han estado expuestos a radiación ionizante (30).
- Sustancias químicas: Entre las sustancias químicas consideradas como de riesgo están la fenitoína, la sulfipirazona, el benzotriclorido, etc.
- Factores ocupacionales: agricultor con exposición a plaguicidas, DDT, fenoxiacetos y clorofenoles, así como exposición a animales (ovejas, caballos, ganado vacuno) (31). Ser bombero confiere un riesgo del 50% aproximadamente (32) y estilista del 40% (33)

6.5.2 Factores hereditarios

Estas mutaciones no ocurren en las células germinales (células de espermatozoides y óvulos) y, por lo tanto, el mieloma no es heredable en el sentido habitual de la palabra.

Sin embargo, se ha observado una incidencia variable de 0.4 a 5 casos por 100,000 personas, con las más altas tasas observadas en Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y parte de Europa, así como las tasas más bajas en Asia (34). Además, una preferencia racial a favor de la raza negra, con una incidencia dos veces mayor comparada a la raza blanca, así como una menor incidencia en hombres con descendencia asiática (35).

La predisposición familiar se ha reportado desde el siglo 1920 y a la fecha aproximadamente 100 familias han tenido miembros con diagnóstico de MM y otras discrasias de células plasmáticas, evidenciando una predisposición hereditario (36–40). Tal es así que un estudio, determinó que el riesgo de desarrollar MM es aproximadamente 3.7 veces mayor para las personas con un familiar de primer grado con MM (41).

Se han descrito asociaciones de HLA y MM (HLA-A5, HLA-Cw5, HLA - Cw2 y HLA-B18), pero con resultados variables (42–46).

Finalmente, el descubrimiento de la fosforilación de proteínas para dianas como pP-7 (47) y la identificación de locus de susceptibilidad por estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (47,48), indican firmemente la predisposición hereditaria del MM y otros desordenes relacionados.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Cuadro clínico

7.1.1 Signos y/o síntomas

La mayoría de los pacientes con MM presentan signos o síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso u otros órganos.

Un análisis retrospectivo de 1027 pacientes diagnosticados con MM en una sola institución encontró los siguientes síntomas y signos (49):

- Anemia (73%): Anemia normocítica, normocrómica (hemoglobina \leq 12 g / dl) está presente en el 73% en el momento del diagnóstico y en el 97% en algún momento durante el curso de la enfermedad.
- Dolor óseo (58%): El dolor óseo, especialmente a nivel lumbar o dorsal, y con menos frecuencia en las extremidades, está presente en el momento del diagnóstico en aproximadamente el 60%.
- Creatinina elevada (48%): La concentración sérica de creatinina aumenta en casi la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico (y es $>$ 2 mg / dL (177 micromoles/l) en aproximadamente el 20%).
- Fatiga / debilidad generalizada: 32%
- Hipercalcemia (28%): El calcio sérico fue \geq 11 mg / dL (2.75 mmol / l) en 13% con necesidad de tratamiento emergente.
- Pérdida de peso: 24%, la mitad de los cuales había perdido \geq 9 kg.

En menos del 5% de los pacientes se presentaron parestesias (5%), hepatomegalia (4%), esplenomegalia (1%), linfadenopatía (1%) y fiebre (0.7%). El derrame pleural y la afectación pulmonar difusa debido a la infiltración de células plasmáticas fueron poco frecuentes y generalmente ocurren en la enfermedad avanzada.

Tabla N° 10: Signos o síntomas en el paciente con MM.

Signo	Síntoma	Características
Anemia	Fatiga Palidez	Esta anemia puede estar relacionada con el reemplazo de la médula ósea por células plasmáticas, daño renal y/o puede deberse a la dilución en el caso de una proteína M grande.
Lesiones osteolíticas Fractura patológica	Dolor lumbar o torácico	El dolor generalmente es inducido por el movimiento y no ocurre por la noche, excepto con el cambio de posición. La altura del paciente puede reducirse varias pulgadas debido al colapso vertebral.
Disfunción renal/Uremia	Encefalopatía urémica	Dos causas principales de insuficiencia renal en pacientes con MM son la nefropatía por cadena ligera (también llamada riñón de mieloma) y la hipercalcemia. Los pacientes que no secretan cadenas livianas no tienen riesgo de tener un riñón de mieloma. Otras causas de insuficiencia renal en un paciente con mieloma incluyen amiloidosis concurrente de cadena ligera, enfermedad de depósito de cadena ligera y daño renal inducido por fármacos.
Hipercalcemia	Encefalopatía	El calcio ionizado debe medirse si el paciente tiene un nivel de calcio sérico alto pero no síntomas de hipercalcemia. La elevación del calcio sérico puede deberse a la unión de la proteína monoclonal con calcio (50). La hipercalcemia severa puede actuar como un catión no medido y, por lo tanto, dar lugar a una baja brecha aniónica. Una disminución del espacio aniónico también puede deberse a la presencia de una molécula de IgG catiónica.
Proceso infeccioso	Fiebre	Los pacientes con MM tienen un mayor riesgo de infección debido a una combinación de disfunción inmune y factores físicos. La disfunción inmune resulta de una función de linfocito alterada, la supresión de la función normal de las células plasmáticas y la hipogammaglobulinemia. Los factores físicos incluyen hipoventilación secundaria a fracturas patológicas y dolor que afecta la caja torácica y la columna vertebral. Streptococcus pneumoniae y organismos gramnegativos son los patógenos más frecuentes.

Radiculopatía Compresión medular	Dolor lumbar Parestesias y debilidad de miembros inferiores Incontinencia de esfínteres	Puede ser el resultado de la compresión del nervio por un plasmocitoma paravertebral o, raramente, por el hueso colapsado. La compresión de la médula espinal de un plasmocitoma extramedular o un fragmento de hueso debido a la fractura de un cuerpo vertebral se produce en aproximadamente el 5% de los pacientes. La neuropatía periférica es poco frecuente en MM al momento del diagnóstico inicial y, cuando está presente, generalmente se debe a la amiloidosis. La mielomatosis leptomenígea junto con los hallazgos anormales del LCR son poco comunes, pero son reconocidas con más frecuencia, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad (51–54). Cuando se encuentran, denota un mal pronóstico con supervivencia históricamente medida en meses a pesar del tratamiento (55), y más aun cuando se asocian con otros factores de riesgo citogenético (56).
---	---	--

7.1.2 Interacción cronológica

La historia natural del MM comprende dos fases clínicas iniciales ampliamente descritas, la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y el Mieloma smoldering (MS), ambas difieren en su presentación clínica, pero comparten similares características genéticas (57). El MGUS se transforma a MM en una tasa de 1% al año.

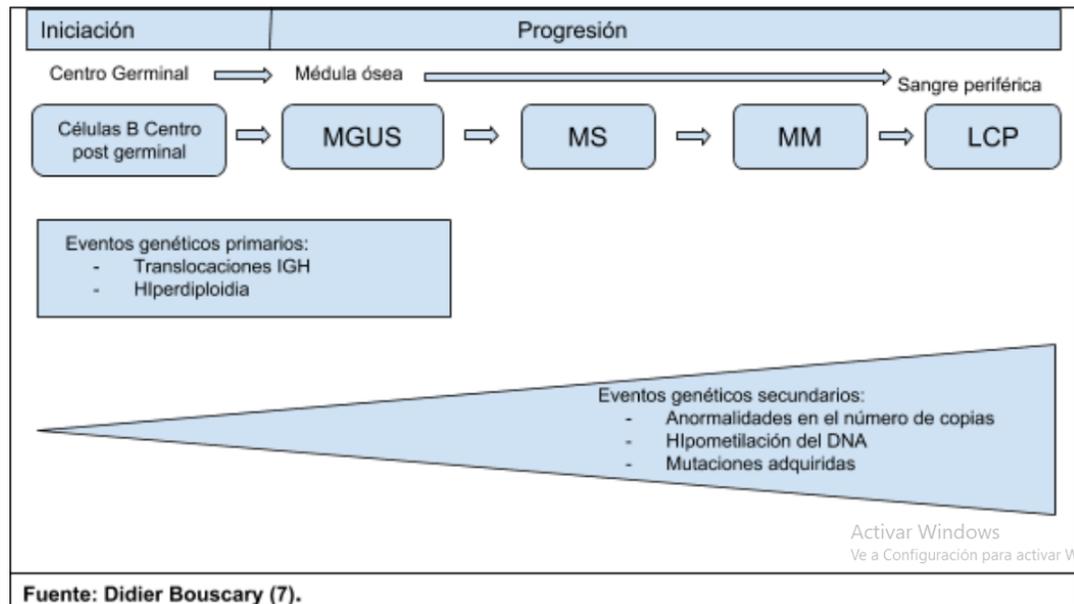
Los eventos genéticos primarios involucrados con el inicio del MM son la hiperdiploidía y la translocación cromosómica aberrante; se ha estimado que más de 1000 células por día podrían generar una translocación anormal, resultando en una desregulación oncogénica (58).

Una característica principal de la CM es la necesidad de un microambiente óseo, capaz de asegurar su supervivencia aunado a múltiples mutaciones en diferentes vías de señalización que desregulan la biología intrínseca de las células plasmáticas hacia la característica CM.

Al progresar la enfermedad, las células clonales adquieren la habilidad de proliferar hacia afuera de la MO ya sea como mieloma extramedular o Leucemia de células plasmáticas (LCP) (59). Estas células constituyen el último paso de transformación de células plasmáticas normales a CM.

Los eventos genéticos secundarios son anomalías en el número de copias, hipometilación del DNA y mutaciones adquiridas.

Figura N° 1: Inicio y progresión del Mieloma Múltiple



7.2 Diagnóstico

7.2.1 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos han sido actualizados en el año 2014 por el IMWG (13).

- Clonalidad de células plasmáticas* $\geq 10\%$ en MO o confirmación por biopsia de plasmocitoma óseo o extramedular y al menos uno de los siguientes eventos definitivos de Mieloma Múltiple.

Tabla N° 11: Eventos definitivos de Mieloma Múltiple

Evidencia de daño a un órgano que puede ser atribuido a un desorden de células plasmáticas o Síntomas CRAB (siglas en inglés)	
Hipercalcemia (C)	Calcio sérico > 0.25 mmol/L (> 1 mg /dL) por encima del límite superior normal o > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL).
Insuficiencia renal (R)	CICr < 40 mL por min o Crs > 177 umol/L (> 2 mg/dL)
Anemia (A)	Hemoglobina < 10 g/dL o descenso de hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior normal.
Lesiones óseas (B)	Uno o más lesiones osteolíticas por radiografía, tomografía o PET CT.

Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad.
Clonalidad de células plasmáticas en MO $\geq 60\%$ *
Relación de cadenas ligeras libres anormal ≥ 100 (involucrando kappa) o < 0.01 (involucrando lambda)
> 1 lesión focal > 5 mm con RM**
* Clonalidad debe ser establecida demostrando restricción de la cadena kappa/lambda en citometría de flujo o inmunofluorescencia, El porcentaje de células plasmáticas en MO debe ser estimado preferentemente de una biopsia core; en caso de disparidad entre el aspirado y la biopsia core, se debe usar el valor más alto. ** Cada lesión focal debe tener un tamaño > 5 mm o más.
Fuente: International myeloma working group consensus, 2014 (13).

7.2.2 Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales debemos considerar a otras discrasias de células plasmáticas con fines de pronóstico y tratamiento.

- **Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS)**

La incidencia de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) es del 1% en los pacientes de 50 años y de 3% en los pacientes mayores de 70 años (60). La MGUS conlleva un riesgo de progresión a MM de aproximadamente 1% por año (61). Se diagnostica en personas que cumplen los siguientes 3 criterios:

Tabla N° 12: Criterios diagnósticos de MGUS

- Proteína monoclonal sérica (ya sea IgA, IgG o IgM) < 30 g / L
- Clonalidad de células plasmáticas 10%
- No síntomas CRAB o Daño a tejido u órgano relacionado al MM*
*Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 por año).
Fuente: International myeloma working group consensus, 2014 (13).

- **Mieloma múltiple latente o smoldering (MS)**

El mieloma smoldering es biológicamente heterogéneo, una entidad clínicamente definida, incluyendo características premalignas hasta una neoplasia maligna CRAB negativo (62). Los criterios diagnósticos se mencionan en la tabla N° 13.

Tabla N° 13: Criterios diagnósticos de MS

- Proteína monoclonal sérica \geq 30 g / L
- Plasmocitosis en MO \geq 10% pero < 60%
- No síntomas CRAB o Daño a tejido u órgano relacionado al MM*
- No características de alto riesgo
Fuente: International myeloma working group consensus, 2014 (13).

Esta patología incluye un grupo de pacientes con muy baja tasa de progresión; así como, pacientes que pueden desarrollar síntomas y daño de órganos, en los dos primeros años del diagnóstico (63,64). Por lo que es necesario identificar biomarcadores que ayuden a determinar qué pacientes tienen riesgo inminente de desarrollar síntomas CRAB.

- **Macroglobulinemia de Waldenström (MW)**

La MW también denominada linfoma linfoplasmocítico es un tipo de cáncer caracterizado por una proliferación monoclonal de linfocitos B que infiltran la MO y órganos linfoides, con capacidad de sintetizar y segregar cantidades elevadas de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal.

En la mayoría de los casos, la distinción entre MW y MM es directa ya que las características clínicas son diferentes, y el tipo de proteína M que se observa en MW es único (IgM).

El linfoma linfoplasmocítico visto en la médula ósea de pacientes con MW se puede distinguir de las células plasmáticas observadas en la médula ósea de pacientes con MM por la ausencia de CD56 y la presencia de un pequeño componente linfocítico sustancial que expresa una inmunoglobulina de superficie clonal, CD19 y CD20 (65).

Por otro lado, algunos pacientes con MM y t (11; 14) pueden tener una morfología de células plasmáticas pequeñas o linfoplasmocitarias, junto con una expresión de CD20 que puede parecerse a la MW (66). Sin embargo, la translocación t (11; 14) no se ve en MW.

Tabla N° 14: Criterios diagnósticos de MW

- Gammapatía monoclonal IgM en suero en cualquier concentración.
- Infiltración de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide o de células plasmáticas.

- Infiltración de la médula ósea bajo un patrón intertrabecular.
- Este infiltrado debe expresar un inmunofenotipo típico (por ejemplo, IgM + superficial, CD5-, CD10-, CD11c-, CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD23-, CD25 +, CD27 +, FMC7 +, CD103-, CD138-). El componente plasmocítico será CD138 +, CD38 + y CD45- o dism.
Las variaciones del perfil de inmunofenotipo pueden ocurrir. Sin embargo, se debe tener cuidado de excluir satisfactoriamente otros síndromes linfoproliferativos, siendo los más importantes los que son CD5+, como el linfoma linfocítico crónico y el linfoma de células del manto, los cuales son necesarios excluir antes de diagnosticar MW.
La mutación somática de MYD88 L265P, puede ser útil para MW de linfoma linfoplasmocítico no IgM (67).
Fuente: 2° International workshop on waldenstrom's Macroglobulinemia, 2002 (68).

- Mieloma Múltiple Ig M

El MM clásico con una paraproteína IgM (mieloma múltiple IgM) es extremadamente raro y comprende solo el 0,5% (69).

Los criterios considerados diagnósticos de MM IgM, son los siguientes: 10% o más de células plasmáticas en la médula ósea, presencia de lesiones líticas relacionadas al desorden de células plasmáticas y/o t(11;14) por hibridación fluorescente In situ (70,71).

- Plasmocitoma solitario (PS)

Los plasmocitomas son tumores compuestos de células plasmáticas de madurez variable, que son histológicamente idénticas a las observadas en MM. Si ocurren únicamente en el hueso, se denominan plasmocitoma óseo solitario y si surgen fuera del hueso en los tejidos blandos, se llaman plasmocitoma extramedular solitario (72).

Para hacer el diagnóstico de plasmocitoma solitario, se deben cumplir los siguientes cuatro criterios:

Tabla N° 15: Criterios diagnósticos de PS (73)

- Lesión solitaria del hueso o tejido blando probada por biopsia que demuestra células plasmáticas clonales.
- Médula ósea normal sin evidencia de células plasmáticas clonales.
- La exploración esquelética y la resonancia magnética de la columna vertebral y la pelvis son normales, excepto en la lesión solitaria primaria.
- Ausencia de lesiones líticas, anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal.
Fuente: Meletios A. Dimopoulos y cols (73).

- **Amiloidosis primaria (AP)**

Al igual que el MM, la AP y el depósito de cadenas ligeras son trastornos proliferativos de células plasmáticas asociados con la sobreproducción de cadenas ligeras monoclonales (74). Sin embargo, los pacientes con AP o enfermedad de depósito de cadenas ligeras desarrollan depósitos de tejido de fibrillas de amiloide o material no fibrilar que pueden producir síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia y otros hallazgos que no se observan en el MM.

El diagnóstico de AP se establece mediante la demostración de amiloide en una biopsia de tejido afectado, como grasa abdominal, médula ósea, recto o riñón(75).

En raras ocasiones, se puede desarrollar MM en pacientes con AP. En una serie de 1,596 pacientes con amiloidosis primaria observados en la Clínica Mayo entre 1960 y 1994, solo seis (0,4 %) mostraron una progresión retrasada (de 10 a 81 meses) a MM manifiesta (76).

Esto generalmente ocurre en pacientes sin amiloide cardíaco o hepático que viven lo suficiente como para desarrollar MM. Por otro lado, el desarrollo de proteinuria, hipalbuminemia y edema o insuficiencia cardíaca positivos a la tira reactiva en un paciente con MM conocido sugiere una amiloidosis superpuesta o una enfermedad de deposición de cadenas ligeras.

- **Síndrome de POEMS**

El síndrome de POEMS también denominado mieloma osteoesclerótico se caracteriza por una polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía (excluida la diabetes mellitus o el hipotiroidismo), proteína monoclonal y cambios típicos en la piel (77).

La polineuropatía es poco común en el MM clásico y, cuando está presente, generalmente se debe a la presencia de amiloidosis.

En raras ocasiones, el MM puede estar asociada con la presencia de lesiones óseas osteo escleróticas difusas y no focales. Dichos pacientes tienen las características clínicas y de laboratorio típicas de MM y no tienen las otras características del síndrome POEMS.

- **Carcinoma metastásico**

La presencia de lesiones óseas líticas en un paciente con gammapatía monoclonal sugiere la posibilidad de MM. Sin embargo, el carcinoma metastásico (por ejemplo, Riñón, mama, cáncer de pulmón no microcítico) puede producir lesiones líticas y un subconjunto de pacientes que se presentan de esta manera tendrá cáncer metastásico con una gammapatía monoclonal asociada no relacionada (p. Ej., MGUS) (78).

Las personas que presentan lesiones óseas líticas, síntomas constitucionales, un pequeño componente M y menos del 10 por ciento de células plasmáticas

clonales en la médula ósea tienen más probabilidades de tener carcinoma metastásico con una MGUS no relacionada en lugar de MM (78).

De manera similar, para los pacientes con lesiones líticas en quienes no se encuentra proteína M en el suero o la orina, se debe excluir el carcinoma metastásico antes de considerar seriamente el diagnóstico de mieloma no secretor, realizando una biopsia de una de las lesiones líticas.

7.3 Exámenes auxiliares

7.3.1 Examen histopatológico de la Médula ósea

- Porcentaje de células plasmáticas

El aspirado y la biopsia de médula ósea y son un componente clave para el diagnóstico de MM. El porcentaje de células plasmáticas debe estimarse a partir de una muestra de biopsia central de la médula ósea, cuando sea posible, sin embargo, si el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado y la biopsia central difieren, se debe usar el valor más alto. La citometría de flujo no se usa para determinar el porcentaje de células de plasma de médula ósea con fines de diagnóstico (63,79).

La clonalidad puede establecerse al demostrar la restricción de la cadena ligera kappa/lambda en la citometría de flujo, la inmunohistoquímica o la inmunofluorescencia (63,79).

La médula ósea de la gran mayoría de los pacientes contiene 10% o más de células plasmáticas clonales. Sin embargo, debido a la distribución desigual de la celularidad en la médula ósea, el aspirado de médula ósea y la biopsia pueden mostrar menos del 10% de células plasmáticas en aproximadamente el 4% de los pacientes y se puede hacer un diagnóstico de MM en pacientes con este valor de células plasmáticas clonales en la biopsia si se cumplen otros criterios diagnósticos o después de la confirmación histopatológica de un plasmocitoma óseo o en de tejido blando (80).

Además, los pacientes asintomáticos con $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en la médula ósea tienen un riesgo de progresión a daño de órgano blanco en los próximos dos años superior al 80% y una mediana de supervivencia libre de progresión de aproximadamente 7 meses. En este contexto, el porcentaje de células plasmáticas clonales en la médula ósea es diagnóstico de MM (63,79).

- Morfología

Las características morfológicas de las células plasmáticas pueden diferir dependiendo de su madurez y, a veces, pueden ser morfológicamente indistinguibles de los mieloblastos (81).

Las células plasmáticas maduras son ovales con abundante citoplasma basófilo, el núcleo es redondo y se localiza excéntricamente con un halo perinuclear

marcado o un aclaramiento citoplasmático, núcleo contiene cromatina sin nucleolos. Las células plasmáticas inmaduras tienen cromatina nuclear dispersa, nucleolos prominentes y una alta relación núcleo citoplasma (81).

El citoplasma de las células de mieloma puede contener inmunoglobulina citoplasmática condensada o cristalizada que da como resultado los siguientes hallazgos inusuales, como: múltiples acumulaciones pálidas de color blanco azulado, parecidas a uvas, cuerpos redondos refractivos de color rojo cereza, tinción carnosa de IgA rica en glucógeno, fibrillas con exceso de relleno o barras cristalinas (81).

- Inmunofenotipo

La tinción inmunohistoquímica, los estudios de inmunofluorescencia y la citometría de flujo detectan las cadenas ligeras kappa o lambda, pero no ambas, en pacientes con MM.

La relación kappa/lambda normal en la médula ósea es de 2:1. Se considera que una proporción de más de 4:1 o menos de 1:2 cumple con la definición de monoclonalidad kappa o lambda, respectivamente. Este hallazgo distingue las gammopatías monoclonales de la plasmocitosis reactivas debido a enfermedades autoinmunes, carcinoma metastásico, enfermedad hepática crónica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o infección crónica (82) (83).

Una tinción de CD138 puede identificar células plasmáticas y ayudar en la determinación precisa del porcentaje involucrado. Al igual que las células plasmáticas normales, las células de mieloma expresan CD79a, VS38c, CD138 y CD38 (82). A diferencia de las células plasmáticas normales, las células de mieloma expresan con poca frecuencia CD19. La expresión de CD45 es variable, con la mayoría de las células de mieloma típicamente CD45 negativas. Aproximadamente el 70% de las células de mieloma expresan CD56, que es típicamente negativo en las células plasmáticas normales y en la leucemia de células plasmáticas (81) (82).

La citometría de flujo multiparamétrica que puede detectar seis o más antígenos simultáneamente (comúnmente CD38, CD45, CD56, CD19, kappa y lambda) se usa en muchos laboratorios para identificar y determinar la clonalidad de las células plasmáticas en el mieloma (81).

- Citogenética

No existe una única anomalía citogenética típica o diagnóstica de MM. La mayoría de los tumores de mieloma tienen anomalías genéticas que se pueden detectar con técnicas genéticas moleculares sensibles, como la hibridación fluorescente in situ (FISH). Por el contrario, solo del 20 al 30% de los pacientes tendrán anomalías citogenéticas detectadas en las células plasmáticas de la médula ósea mediante cariotipo convencional, debido a un bajo número de metafases en las células de mieloma en tales muestras (83,84).

7.3.2 Imágenes

Las imágenes son una parte clave de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de MM y para controlar la respuesta en aquellos que reciben terapias intensas.

-Survey óseo

Las exploraciones esqueléticas están reservadas para pacientes que no pueden someterse a tomografías computarizadas, resonancias magnéticas o PET/CT.

El survey óseo para pacientes con MM incluye una vista posteroanterior del tórax, vistas anteroposterior y lateral de la columna cervical, columna torácica, columna lumbar, húmero y fémur, vistas anteroposterior y lateral del cráneo y vista anteroposterior de la pelvis (85). Éstas pueden revelar lesiones líticas en 60% de los pacientes, osteopenia difusa o fracturas en casi el 80% y fracturas por compresión en el 20% de los pacientes con MM al momento del diagnóstico (49).

Los sitios de afectación más frecuentes son las áreas con hematopoyesis activa, como los cuerpos vertebrales, el cráneo, la caja torácica, la pelvis, el húmero y fémur proximal.

Sin embargo, se prefieren las imágenes transversales sobre las radiografías simples para la detección de la afectación ósea en los pacientes con sospecha de mieloma múltiple. La elección entre estas tres modalidades depende de la disponibilidad, el costo, la preferencia institucional y las características clínicas de la siguiente manera (86) (87).

-Tomografía computarizada (TC)

La tomografía sin contraste, como evaluación inicial de la afectación ósea es una técnica rápida, conveniente, relativamente sensible y rentable en este escenario (88).

-Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT)

Tomografía por emisión de positrones FDG combinada con flúor-18 en todo el cuerpo (PET/CT), para pacientes con sospecha de enfermedad extramedular. Cuando se compara con la TC de dosis baja, el PET/CT parece ser más sensible para la detección de enfermedad extramedular, pero se asocia con una mayor exposición y costo de la radiación (89) (90).

-Resonancia magnética (RMN)

Imágenes de resonancia magnética de todo el cuerpo (o como mínimo RM de la columna vertebral y la pelvis) para los pacientes con sospecha de MM latente (sin lesiones óseas en la TC ni otras características que definan el mieloma), también se puede realizar una resonancia magnética de cuerpo entero, que incluya columna vertebral y la pelvis para confirmar la ausencia de lesiones óseas y descartar compresión medular o del cordón, especialmente si hay un alto

porcentaje de células de plasma de médula ósea u otras características preocupantes. La RM es más sensible que la TC y el PET/CT para las lesiones focales de la médula ósea.

7.3.3 Evaluación Genética

La evaluación genética en mieloma múltiple se basa en la posibilidad de identificar diferentes subtipos en una patología morfológicamente similar. El estudio inicial de médula ósea debe incluir el análisis cromosómico (cariotipo) y el estudio de Hibridación in situ con fluorescencia (FISH); ambos factores diagnósticos y pronósticos (6), (91).

A diferencia de otras neoplasias hematológicas no es frecuente el uso de las metodologías típicas (citogenética convencional) por su baja sensibilidad por lo cual se esta empezando a usar como estándar de detección el estudio de hibridación in situ con fluorescencia que se sugiere sea realizado en células seleccionadas por medio de Ac. de superficie CD138 (92).

Se han descrito diferentes alteraciones cromosómicas entre las numéricas, traslocaciones, deleciones o amplificaciones (6). Dentro de las más frecuentes se incluyen:

- Alteraciones cromosómicas numéricas: 57% casos, presenta hiperdiploidias, especialmente las trisomías del cromosoma 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 y el cromosoma 21.
- Delección del locus 17p13: 6.6-11% casos, donde se encuentra localizado el gen TP53, lleva a pérdida de la heterocigosidad, la pérdida de este gen supresor de tumores, se considera una característica de alto riesgo y se ha asociado con menor supervivencia libre de eventos.
- Rearreglos de la cadena pesada de IGH: Los cambios estructurales del gen de la cadena pesada de la IG (IGH) localizada en el locus 14q32, presentes en aproximadamente 50% de casos en forma de traslocaciones con uno de los 5 “locus partners”: 11q13 (CCND1, 14% casos), 4p16.3 (FGFR3 y MMSET, 11% casos), 6p21 (CCDN3, >1% casos), 16q23 (c-maf, 3% casos), y 20q11 (mafB, 1.5% casos) que son rearrreglos importantes en la evolución de la gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS).
- Las traslocaciones t(4;14) y t(14;16) confieren un mal pronóstico, mientras que, la translocación t(11;14) se cree que no modifica el riesgo (6), (59).

La oncogénesis de la célula plasmática neoplásica de la célula B tienen como factor importante la maduración de la cadena pesada de la Ig (IGH), desde el inicio de maduración de la célula B a nivel de la médula ósea, el IGH sufre diversos procesos de maduración, desde los procesos de recombinación Dh-JH-VH, la hipermutación somática (SMH) que se da nivel del centro germinal y la conmutación de clase (CSR) a nivel de los órganos linfoides secundarios. Existen varias hipótesis sobre el estadio en el cual se

inicia la oncogénesis en mieloma múltiple, pero se ha evidenciado que la t(4;14) compromete las regiones de conmutación importantes durante el proceso de CSR y la t(11;14) resulta de errores de a nivel de proceso de SMH (93), (94).

- Deleción del brazo largo del cromosoma 13 (del13q): tiene un impacto negativo (1), pero actualmente se asume que este impacto está más relacionado con la asociación con otras características de alto riesgo y no representa lo mismo cuando se trata de un rearreglos aislado (92).
- Anomalías estructurales del cromosoma 1, son las más frecuentes vistas en MM; se caracteriza por deleciones del brazo corto y amplificaciones de las regiones de brazo largo; las ganancias/amplificaciones del 1q21 (17-33% casos) incrementa el riesgo de progresión y recaída en pacientes de diagnóstico nuevo, se cree por el efecto de dosis de genes como CKS1B; cuando se asocia a rearreglos de IGH los tiempos de sobrevida se acortan (1, 6). La deleción del brazo corto del cromosoma 1 (del1p) presente en aproximadamente 20-30% de casos, se caracteriza por una supervivencia libre de enfermedad más corta, si coexiste con t(4;14) o del(17p), la sobrevida es mucho más corta frente al impacto de estas alteraciones individuales (92).
- Adicionalmente a los marcadores citogenéticos de pronóstico, se suman el uso de perfiles moleculares o firmas de expresión génica que proponen una nueva caracterización molecular de los subgrupos en MM; el uso actual se dirige al grupo en los que se excluyen características de alto riesgo. El uso de estos perfiles de expresión génica se obtiene por medio de la aplicación de paneles genéticos de 15, 70 o 92 genes según los estudios aplicados, cabe resaltar que existe variabilidad en cuanto a resultados y que en la actualidad no se están considerando dentro de la categorización de riesgo con aplicación clínica. Se espera que en el futuro estos puedan ayudar a discriminar la agresividad y definir el tratamiento individual en aquellos casos donde la gradación actual de riesgo no logra clasificar a los pacientes (59).

7.4 Estadiaje

7.4.1 Estadiaje clínico

A. Estadiaje de DURIE-SALMON

El sistema de Estadificación clínico de Durie-Salmon se determina sobre la base de una medida subjetiva de la densidad de células tumorales en la médula ósea junto con medidas de daño de órgano blanco (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas líticas) y carga de inmunoglobulina (Ver Tabla N° 16) (95).

Tabla N° 16: Estadaje de MM según Durie-Salmon (95).

Estadios	Criterios
I	Masa tumoral Baja: $< 0.6 \times 10^{12}$ células/m ² más todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ● Ig G < 5 g/dL ● Ig A < 3 g/dL ● Excreción de proteína monoclonal en orina: < 4 g/24h. ● Hemoglobina > 10 g/dL ● Calcio sérico normal < 12 mg/dL ● Ausencia de lesiones líticas óseas
II	Masa tumoral Intermedia: $0.6 - 1.2 \times 10^{12}$ células/m ² Casos que no estén comprendidos en Estadio I, ni III
III	Masa tumoral Alta: $> 1.2 \times 10^{12}$ células/m ² más uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ● Ig G > 7 g/dL ● Ig A > 5 g/dL ● Excreción de proteína monoclonal en orina: > 12 g/24h. ● Hemoglobina < 8 g/dL ● Calcio sérico > 12 mg/dL ● Lesiones líticas óseas avanzadas
Subclasificación: A: Función Renal normal (creatinina sérica menor de 2.0 mg/dL) B: Función Renal anormal (creatinina sérica mayor 2.0 mg/dL)	

B. Sistema Internacional de Estadaje (ISS-MM)

El ISS (96) debe usarse solo en pacientes con MM sintomático; no debe usarse en pacientes con mieloma latente o gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), ya que se desconoce su valor en dichas poblaciones.

A diferencia del sistema de estadificación de Durie-Salmon, el ISS no es un indicador confiable de la carga tumoral; tanto la albúmina como beta-2 microglobulina, que forman la base del ISS se ven afectados por factores del paciente, como insuficiencia renal y comorbilidades (97).

Tabla N° 17: Sistema Internacional de Estadaje (ISS-MM) (97)

Estadios	Beta 2 Microglobulina	Albúmina	Mediana de sobrevida
I	< 3.5 mg/L	≥ 3.5 gr/dL	62 meses
II	Ni Estadio I ni Estadio III		44 meses
III	≥ 5.5 mg/L		29 meses

Subclasificación:

A: Función Renal normal (creatinina sérica menor de 2.0 mg/dL)

B: Función Renal anormal (creatinina sérica mayor 2.0 mg/dL)

C. Sistema Internacional de Estadaje revisado (R-ISS)

El Sistema Internacional de Estadaje revisado (R-ISS) incorpora los factores incluidos en el ISS original (B2M sérico y albúmina sérica) y agrega factores pronósticos como el nivel de la lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y anomalías cromosómicas de alto riesgo detectadas por FISH, con esta información, los pacientes fueron estratificados en tres grupos de riesgo con tasas estimadas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 5 años (98).

Tabla N° 18: Sistema Internacional de Estadaje Revisado (R - ISS) (98)

Estadios	Criterios	Sobrevida global/sobrevida libre de progresión a 5 años
I	ISS Estadio I, Riesgo estándar de CA por FISH y DHL normal	82% / 55%
II	Ni R-ISS I, ni R-ISS III	62% / 36%
III	ISS Estadio III y al menos uno de los dos criterios: Riesgo alto de CA por FISH y DHL alta.	43% / 29%

Anormalidades cromosómicas (CA) por iFISH: Riesgo alto: Presencia de del(17p) y/o translocación t(4;14) y/o translocación t(14;16) Riesgo estándar: No alto riesgo.
Lactato deshidrogenasa (DHL): Normal: DHL sérica < límite superior del valor normal, Alta: DHL sérica > límite superior del valor normal.

7.4.2 Estratificación de Riesgo genético

Para tratar pacientes de manera efectiva, se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación citogenética en el momento del diagnóstico. Aunque la mayor información se obtiene por hibridación in situ (FISH), también se considera el perfil de expresión génica (PEG), a pesar que no todos los centros tienen acceso a ambos (99).

La clínica mayo en sus resultados publicados, encontró factores genéticos pronósticos en un enfoque adaptado al riesgo para pacientes con mieloma múltiple (Ver Tabla N°19).

Tabla N° 19: Estratificación de riesgo genético en Mieloma Múltiple

Riesgo	FISH	Cariotipo	PEG	Incidencia / Mediana de SG
Estándar	Trisomias	-	-	20% / 3 años

	t(11;14) t(6;14)			
Intermedio	t(4;14) 1q	del(13) PCLI ≥ 3% Hipodiploidias	-	20% / 4-5 años
Alto	del(17p) t(14;16) t(14;20)	-	SKY-92, UAMS-70, UAMS-17, UAMS-80, MRC IX-6.	60% / 8-10 años
PEG: gene expression profile (perfil de expresión génica); PCLI: plasma cell labeling index (Índice de nivel de células plasmáticas). SG: Sobrevida global.				
Fuente: Dispenzieri y cols, 2007 (99).				

7.5 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

7.5.1 Manejo multidisciplinario de Mieloma Múltiple

El Manejo Multidisciplinario del Mieloma Múltiple permite que todas las disciplinas relevantes puedan contribuir a la atención del paciente oncológico con el objetivo de realizar un plan único en base a todas las recomendaciones del equipo.

El Manejo Multidisciplinario del Mieloma Múltiple contribuye a asegurar la realización de pruebas diagnósticas apropiadas, a la toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobretodo a la elaboración de un plan terapéutico integral y prospectivo. Así mismo, existen otros beneficios como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y de cada personal de salud que participe de los mismos (100); puede contribuir además con el desarrollo de guías de manejo estandarizadas para el tratamiento de los pacientes, facilitar la investigación y participación de pacientes en estudios clínicos y finalmente tiene el potencial de facilitar vínculos con otras instituciones para términos de referencia y contrarreferencia de los pacientes.

El manejo multidisciplinario incluye el tratamiento del Plasmocitoma solitario, Mieloma “smoldering”, Terapia de Inducción en Mieloma Múltiple, Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Tratamiento del Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario y Terapia coadyuvante o de Soporte.

7.5.2 Tratamiento

A. PLASMOCITOMA SOLITARIO (PS)

Para llegar al diagnóstico de plasmocitoma solitario se debe primero descartar la presencia de enfermedad sistémica a través de exámenes de laboratorio e imágenes (Ver Tabla N° 15)

Se clasifica en PS óseo y extraóseo. El PS óseo se define como aquel plasmocitoma que surge del hueso, en cambio el PS extraóseo deriva de tejidos blandos. Según el análisis de la base de datos SEER entre los años 1992 al 2004, la incidencia de PS óseo fue de 40% mayor comparado al PS extraóseo ($p < 0.0001$) (101). El tratamiento y seguimiento del PS óseo y extraóseo son similares.

Recomendaciones:

1. En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo, **se sugiere** radioterapia a 40 - 50 Gy en fracciones de 1.8 - 2 Gy. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La radioterapia ha demostrado lograr un excelente control local del PS (102). Un estudio retrospectivo incluyó un total de 258 pacientes con PS óseo (n=206) y extraóseo (n=52). Los tratamientos fueron RT sola (n=214), RT más quimioterapia (n=34) y cirugía sola (n=8). La SG a 5 años fue de 74%, la SLP de 50% y la tasa de control local de 85%. Los pacientes que recibieron RT lograron una menor tasa de recurrencia local (12%) comparado a los no expuestos (60%).

2. En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo estructuralmente inestable o con riesgo de compresión neurológica, **se sugiere** cirugía seguida de radioterapia o solo radioterapia. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La radioterapia (RT) se recomienda para la mayoría de los pacientes después de la fijación de una fractura patológica completa o inminente. La razón para la RT incluye el fomento de la remineralización y la curación ósea, el alivio del dolor, la mejora del estado funcional y la reducción del riesgo de fracturas posteriores o la pérdida de la fijación al tratar la enfermedad metastásica residual (103,104)). Un informe de la Universidad de Kansas incluyó 64 procedimientos de estabilización en 60 pacientes consecutivos con enfermedad metastásica a huesos que soportan peso con fractura patológica o inminente (103). Los resultados en 35 sitios que recibieron RT postoperatoria se compararon con 29 sitios que se trataron solo con cirugía. En el análisis multivariado, la RT postoperatoria fue el único factor que predijo buen estado funcional (definido como uso normal sin dolor o con dolor), que se logró en el 53% de los pacientes irradiados en comparación con el 12% de los pacientes tratados solo con cirugía. Los segundos procedimientos ortopédicos también fueron más comunes en pacientes tratados inicialmente con cirugía sola, y la mediana de supervivencia mejoró significativamente para la cohorte de pacientes tratados con cirugía más RT. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y el potencial de sesgo de selección, los resultados deben interpretarse con cautela.

En un estudio retrospectivo de 192 pacientes tratados quirúrgicamente para 228 lesiones metastásicas de los huesos largos, el 60% de los pacientes recibió RT preoperatoria o postoperatoria (103,105). La tasa de re-operación en los sitios de fracturas irradiadas no fue significativamente diferente en comparación con los sitios no irradiados (13 frente al 10%). Sin embargo, cinco de los seis pacientes que requirieron cirugía para la progresión tumoral local no habían recibido RT. Por otro lado, 8 de 10 pseudoartrosis y los cinco pacientes que desarrollaron una fractura de estrés postoperatoria habían sido tratados con RT. Dado que la fractura por estrés y la falta de unión son un problema menor con las endoprótesis, los autores concluyeron que las complicaciones del esqueleto después de la RT pueden evitarse mediante el uso de endoprótesis.

3. En pacientes con diagnóstico de plasmocitoma solitario óseo o extraóseo, **se recomienda** un seguimiento cada 3 a 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El seguimiento de los pacientes consiste en exámenes de sangre y orina. En sangre se debe solicitar hemograma, bioquímicos, creatinina, urea, albúmina, calcio iónico, inmunoglobulinas séricas, proteinograma electroforético, inmunofijación en suero, cadenas ligeras en suero, DHL y B2 microglobulina. En orina de 24 horas se debe solicitar depuración de creatinina en 24 horas, proteinograma e inmunofijación en orina.
El aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, imágenes como RNM, TC y/o PET/CT se solicitan si existe sospecha clínica. El survey óseo está indicado anualmente o si hay sospecha clínica.

B. MIELOMA “SMOLDERING” (ASINTOMÁTICO)

El mieloma “smoldering” se define como un estadio de la enfermedad no asociado a daño de órgano ni de tejido. Los pacientes con mieloma múltiple EC I de Durie - Salmon con bajo nivel de proteína M, sin anemia, hipercalcemia, ni enfermedad ósea deben ser incluidos en esta categoría.

Recomendaciones:

4. En pacientes con diagnóstico de Mieloma “smoldering” (asintomático), **se recomienda** observación. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio fase III del grupo PETHEMA (106) prospectivo, pequeño y randomizado, evaluó si el inicio del tratamiento temprano con lenalidomida más dexametasona en pacientes con alto riesgo de mieloma “smoldering” prolongaba el tiempo a la progresión. El mieloma “smoldering” de alto riesgo se definió como infiltración de células plasmáticas en MO de al menos 10% y/o componente monoclonal (IgG \geq 3 g/dl, IgA > 2 g/dl o un nivel de proteína de Bences Jones > 1g en 24 horas) y al menos 95% de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes que infiltran la MO. En una mediana de seguimiento de 40 meses (rango 27 - 57 meses), el tratamiento con lenalidomida más dexametasona retrasó la mediana del tiempo a la progresión comparado al grupo que no recibió tratamiento. El tiempo a la progresión no fue alcanzado en el grupo de tratamiento comparado con 21 meses del grupo observación (HR 0.18; IC 95% 0.09 - 0.32; p < 0.001). La SG a 3 años fue mayor en el grupo tratado (94% vs 80%, HR 0.31; IC 95%, 0.10 - 0.91; p= 0.03). El criterio de alto riesgo definido en el estudio no es comúnmente usado. Basado en este criterio algunos pacientes con mieloma múltiple activo fueron clasificados como mieloma “smoldering” de alto riesgo. Debido a ello, los pacientes con mieloma “smoldering” deben ser observados y contar con un seguimiento continuo.

5. En pacientes con Mieloma “smoldering” (asintomático) **se sugiere** un seguimiento cada 3 a 6 meses. **(Categoría 1, NCCN) (Grado A1, BSH) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los pacientes con mieloma “smoldering” y mieloma múltiple

EC I de Durie - Salmon no requieren quimioterapia de inicio. El riesgo de transformación a mieloma sintomático puede tomar meses o años por lo que estos pacientes deben de continuar controles estrechos.

El seguimiento de los pacientes con mieloma “smoldering” consiste en hemograma, bioquímicos, creatinina, urea, albúmina, calcio iónico, inmunoglobulinas séricas, proteinograma electroforético, inmunofijación en suero y cadenas ligeras en suero.

En orina de 24 horas se debe solicitar depuración de creatinina en 24 horas, proteinograma e inmunofijación en orina. El survey óseo está indicado anualmente o si hay sospecha clínica.

El aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, imágenes como RNM, TC y/o PET CT se solicitan si existe sospecha clínica (85).

Si durante el seguimiento de los pacientes con plasmocitoma solitario óseo/extraóseo o Mieloma “smoldering” (asintomático), se evidencia progresión a mieloma múltiple sintomático, se debe de **re-estadiar** según los criterios de mieloma múltiple.

C. MIELOMA MÚLTIPLE (SINTOMÁTICO).

Uno de los primeros pasos para decidir el primer manejo o terapia en pacientes con mieloma múltiple (sintomático) es determinar su elegibilidad para TPH, para esto se toma en cuenta las siguientes características: la edad (para algunos el punto de corte es 70 años), el estado funcional, y comorbilidades (cardiacas, pulmonares, hepáticas y de la función renal).

Para ello, se utilizan diferentes scores de valoración de comorbilidades como el índice de comorbilidad específico para trasplante de células progenitoras, índice de Kaplan Feinstein, entre otros como el score de fragilidad introducido por la IMWG (107,108).

Un estudio evaluó un score basado en la edad, comorbilidades y condición física/cognitiva, este score categoriza a los pacientes con mieloma en 3 grupos con diferente riesgo de severidad de la toxicidad a la terapia de inducción (109).

Los tres grupos son: apto (score 0), intermedio (score 1) y frágil (score ≥ 2), los últimos dos grupos tienen mayor tasa de mortalidad, debido al mayor tasa de reacciones adversas mayores o iguales a grado 3 (la tasa acumulada de riesgo de evento adverso severo o de discontinuación a 6 meses fue 44% (apto), 47% (intermedio) y 55% (frágil); por lo que, los pacientes con score intermedio o frágiles, pueden no considerarse candidatos a TPH (110).

Así también recientemente, un grupo alemán ha validado un índice de comorbilidades de mieloma múltiple en una serie larga de pacientes, el cual puede ser considerado como un instrumento para la elección del tratamiento adaptado al riesgo del paciente (107). Este índice incluye las siguientes variables: la edad, el karnofsky, la función renal y pulmonar, la fragilidad con o sin la evaluación citogenética.

i. Terapia de inducción en candidatos a TPH

Los pacientes que presentan enfermedad activa (sintomática) deben ser tratados con terapia de inducción y en los candidatos a TPH, esta terapia es seguida de altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo. Diversos esquemas de quimioterapia de inducción se han concentrado en mejorar la tasa de respuesta y la profundidad de la respuesta y por lo general se recomienda, evaluar la respuesta al tratamiento después de 2 ciclos de terapia.

Las nitrosourias y los agentes alquilantes pueden comprometer la reserva de células madre y los regímenes de tratamiento conteniendo estos agentes (melfalan) deben ser evitados en los pacientes candidatos a TPH.

A continuación, se recomienda los siguientes esquemas de tratamiento contemplados en las GPC evaluadas, considerando sus eficacias y perfil de toxicidad. En general se recomiendan esquemas con 3 drogas como estándar de tratamiento, ya que, poseen mejores tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG). Sin embargo, se puede considerar dupletas en en pacientes ancianos y/o frágiles o incapaces de tolerar un régimen de 3 drogas.

Recomendaciones:

6. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se recomienda** terapia de inducción con Bortezomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a Favor)**

Resumen de la evidencia: La evidencia ha mostrado que la terapia de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona (BLD) es activa y bien tolerada en todos los pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple candidato o no a TPH (111), (112),(113).

El primer estudio fase I/II prospectivo que estudió esta combinación mostró una tasa de respuesta parcial de 100%, una tasa de RPMB o mayor de 74% y una tasa de RC de 52% (111). Los beneficios de BLD como terapia de inducción fueron observados en el estudio fase II IFM 2008 (113) y en el estudio fase II EVOLUTION (112). En el primer estudio, IFM 2008 (113), los pacientes recibieron BLD como terapia de inducción seguido de TPH y posteriormente 2 ciclos de BLD de consolidación y 1 año de mantenimiento con lenalidomida. La tasa de RPMB o mayor fue 58% y después de TPH y consolidación, la tasa de RPMB o mayor fue 70 y 87%, respectivamente. El estudio fase II EVOLUTION (112), fue diseñado para evaluar la tolerabilidad y la eficacia de la combinación de Bortezomib/ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona versus Bortezomib/lenalidomida/dexametasona (BLD) versus Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (BCD); la tasa de respuesta objetiva después del tratamiento de inducción con BLD seguido de mantenimiento con Bortezomib fue de 85% (\geq RPMB: 51% y RC: 24%) y mostró una SLP al año de 83%.

Por otro lado, cuando la tripleta de BLD fue comparado con lenalidomida y dexametasona (LD) en el estudio fase III SWOG S077 en pacientes previamente no tratados, la tripleta presentó mayor tasa de respuestas global (82% vs 72%) y RC (16% vs 8%), mayor SLP (43 meses vs 30 meses, HR 0.71; IC 95%, 0.52-0.97). La región conteniendo Bortezomib, presentó neuropatía grado 3 o más en mayor porcentaje (24% vs 5%, $p < 0.0001$) (114).

7. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Bortezomib/doxorubicina/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III HOVON-65/GMMG-H4 (115), realizado en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticados que recibieron tratamiento de inducción con Bortezomib/doxorubicina/dexametasona (BAD) o vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD), evidenciándose mejores tasas de respuesta con BAD (RC o cercana a la completa en 31% vs 15%; $p<.001$), la cual fue mantenida inclusive después del TPH con una TRG significativamente alta. No ocurrieron toxicidades inesperadas y los pacientes con del(13q) no presentaron un impacto positivo en la respuesta; las tasas de respuesta mejoraron con el tratamiento de mantenimiento con Bortezomib (34% vs 49%; $p<0.001$). Después de una media de seguimiento de 41 meses la SLP en los pacientes tratados con BAD en inducción seguido de TPH autólogo y mantenimiento con bortezomib fue 35 meses versus 28 meses en pacientes tratados con BAD seguido de TPH y mantenimiento con talidomida. Los pacientes tratados con BAD tuvieron una SLP (HR 0.75; IC 95%, 0.6-0.9, $p=0.002$) y SG (HR 0.77; IC 95%, 0.60-1.0, $p=0.049$) mayor, en forma significativa. Por otro lado, en pacientes de alto riesgo que presentan creatinina elevada > 2 mg/dl, bortezomib incrementa significativamente la SLP de una mediana de 13 meses a 30 meses (HR 0.45; IC 95%, 0.26-0.78, $p=0.004$) y la SG de una mediana de 21 meses a 54 meses (HR 0.33; IC 95%, 0.16-0.65, $p<0.001$), además el beneficio en términos de SLP también fue evidenciado en pacientes con delección del 17p13. La tasa de neuropatía periférica grado 2 a 4 fue elevada en aquellos tratados con regímenes en base a bortezomib versus VAD (40% vs 19%). Adicionalmente, los pacientes que desarrollaron neuropatía grado 3 y 4 fue mayor en el grupo de talidomida que en el de bortezomib mantenimiento (5% vs 8%).

8. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se recomienda** terapia de inducción con Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a Favor)**

Resumen de la evidencia: Los datos de 3 estudios fase II, que incluyeron pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico demostraron altas tasas de respuesta con la combinación de Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (BCD) como terapia de inducción (112,116,117). El estudio de Reeder y colaboradores mostró una tasa de respuesta global de 88%, esto incluyó una tasa de RPMB o mayor de 61% y RC o cercana a la completa de 39%, la profundidad de la respuesta después del tratamiento primario fue mantenida en aquellos que fueron sometidos a TPH (RC o cercanas a RC de 70%, RPMB o mayores de 74%) y la SLP y SG a 5 años fue de 42% y 70% (116). El análisis del estudio alemán DSMM XIa también mostró altas tasas de respuesta con con BCD como tratamiento de inducción (TRG de 84% con RP 74% y RC 10%), además se observaron altas tasas de respuesta en pacientes con citogenética desfavorable (117). En la última actualización del estudio fase II EVOLUTION, se encontró que el esquema BCD, como tratamiento de inducción demostró una TRG 75% (RC 22 y \geq RPMB 41%) Y SLP al año de 93%.

9. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Ixazomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Ixazomib es un inhibidor de proteosoma vía oral, que fue aprobado por la FDA en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple con al menos una línea previa de tratamiento. El estudio fase I/II de Kumar, estudio la combinación de ixazomib/lenalidomida/dexametasona en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple (118). Los resultados mostraron que este régimen fue eficaz y bien tolerado, de 64 pacientes en los que se pudo evaluar la respuesta, 37 (58%) lograron una respuesta parcial muy buena o mayor. Los eventos adversos grado 3 o mayores relacionados a cualquier droga incluida en el esquema, fue reportada en 41 (63%) pacientes, estos fueron: dérmicos (17%), neutropenia (12%) y trombocitopenia (8%); por otro lado, se presentaron neuropatía periférica grado 3 o mayor relacionada a la droga en 6% de los pacientes.

El panel de expertos del NCCN, incluyó este esquema de tratamiento como opción de tratamiento (Categoría 2B) para pacientes con MM de reciente diagnóstico.

Actualmente se encuentra en desarrollo la fase III (NCT01850524), que evalúa ixazomib/lenalidomida/dexametasona versus lenalidomida/dexametasona.

10. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se recomienda** terapia de inducción con Bortezomib/talidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a Favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III reportado por el grupo italiano de mieloma múltiple, que estudió la combinación de bortezomib/talidomida/dexametasona (BTD) versus talidomida/dexametasona, como tratamientos de inducción seguido de TPH autólogo en tándem con altas dosis de melfalán y luego terapia de consolidación con el mismo esquema de inducción (119). La adición de bortezomib a talidomida y dexametasona mejoró significativamente la TRG. Posterior a la terapia de inducción la tasa de RC/cercana a la RC fue lograda en 31% en grupo de pacientes tratados con BTD y en 11% en grupo de talidomida/dexametasona; así también las tasas de RC/cercana a la completa y RPMB fueron significativamente mayores en el grupo que recibió BTD que en el grupo de la dupleta, después del primer y segundo TPH autólogo y después de la consolidación. los pacientes que recibieron el régimen conteniendo Bortezomib experimentaron neuropatía periférica grado 3/4.

Los datos retrospectivos de una institución son similares a los reportados por el estudio GIMENA; ya que mostraron TRG después de la inducción con BTD de 94%, incluyendo una tasa de RPMB mayor o igual a 56%(120).

Los resultados del estudio fase III del grupo español de mieloma (PETHEMA) también demostraron, una tasa significativamente mayor de RC con BTD como tratamiento de inducción (35% vs 14%, p=0.001) y en pacientes con alto riesgo citogenético (35% vs 0%, p=0.002) y la tasa de RC permaneció significativamente alta después del TPH autólogo (46% vs 24%) en los que recibieron BTD comparado con los que recibieron solo talidomida/dexametasona como terapia de inducción (121).

El estudio fase III IFM 2013-04, está evaluando 4 ciclos de BCD versus BTD como tratamiento de inducción antes de TPH autólogo, en pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple. los resultados publicados en la reunión de la sociedad americana de hematología, mostró que los pacientes que recibieron BTD logró una TRG de 92.3% y los que recibieron BCD de 84% y los que recibieron BTD tuvieron mayor tasa de RPMB (p=0.04) y RP (p=0.02). La toxicidad hematológica fue significativamente mayor en el grupo de BCD; sin embargo, se reportó una tasa elevada de neuropatía periférica en el grupo de BTD (122).

11. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio del grupo cooperativo IFM, 482 pacientes candidatos a TPH fueron randomizados a uno de estos 4 brazos de estudio: VAD, VAD más terapia de consolidación con DCEP, bortezomib/dexametasona (BD) o BD más consolidación con DCEP(123), el objetivo fue la evaluación de la respuesta a terapia de inducción. se presentó una tasa de respuesta globales de 78.5% vs 62.8%, RC 14.8% vs 6.4% y RPMB 37.7% vs 15.1%, fueron significativamente altos en el grupo de BD que en el grupo de VAD. Con una mediana de seguimiento de 32.2 meses, la mediana de SLP fue levemente mayor pero no significativa (36 meses vs 29.7 meses). El uso de DCEP como terapia de consolidación después del tratamiento de inducción no tuvo un impacto significativo en las tasas de respuesta. BD fue igualmente efectivo en pacientes con alto riesgo de mieloma múltiple, incluyendo aquellos con ISS III y anormalidades citogenéticas de alto riesgo. La tasa de eventos adversos reportados, fueron similares en ambos grupos. La toxicidad hematológica y las muertes relacionadas a toxicidad fueron reportadas más frecuentemente con VAD. La neuropatía periférica grado 2 (20.5% vs 10.5%) y grados 3 a 4 (9.2% vs 2.5%) durante la terapia de inducción hasta el primer trasplante fue significativamente mayor con BD que con VAD. El estudio fase III (124) randomizado comparando bortezomib/dexametasona con una combinación de dosis reducida de bortezomib/talidomida/dexametasona. Las tasas de respuesta alcanzada en este estudio fueron mayores que en la descrita en el estudio previo. Un estudio que incluyó pacientes menores de 65 años con mieloma múltiple recientemente diagnosticado candidatos a TPH y t (4;14) o del (17p) que recibieron BD o VAD como terapia de inducción; se encontró que bortezomib mejora el pronóstico en términos de sobrevida libre de eventos y sobrevida global en forma significativa en el grupo con t(4;14), comparado con VAD (125).

12. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Lenalidomida es un potente análogo de la talidomida. igual a la talidomida, atacar múltiples blancos del microambiente tumoral. Lenalidomida fue aprobada por la FDA para el tratamiento de mieloma múltiple refractario o recaído en combinación con dexametasona. Lenalidomida y dexametasona también han sido evaluados como terapia de inducción. El estudio fase III S0232 (126), realizado por el grupo de oncología del suroeste (SWOG) comparó dexametasona agente único con dexametasona/lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, el grupo de lenalidomida y dexametasona alcanzaron mayores tasas de RC comparado con el grupo de dexametasona monoterapia (22.1% vs 3.8%). Por otro lado, los pacientes deben recibir anticoagulación durante este tratamiento, ya que se ha reportado tromboembolismo pulmonar con esta asociación (127) y se recomienda que la colecta de CPH debe realizarse en los primeros 4 ciclos de tratamiento, debido a que se ha reportado disminución de células CD34 positivas, en pacientes que reciben tratamiento prolongado con lenalidomida (128,129).

13. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Dexametasona /talidomida /cisplatino /doxorubicina /ciclofosfamida

/etopósido /bortezomib (BTD-PACE), como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio clínico TT3 (total therapy 3), evaluó 2 ciclos de BTD-PACE seguido de trasplante autólogo en tándem, seguido de consolidación con dos ciclos de BTD-PACE y mantenimiento. a los 24 meses, el 83% alcanzó una respuesta cercana a la completa, el cual fue sostenida en el 88% de los pacientes a los dos años de su notificación. con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SG y la SLP fue de 84% y 86%, respectivamente. Los pacientes que presentaron un evento, tuvieron con mayor frecuencia un perfil genético de alto riesgo, anormalidades citogenéticas, lactato deshidrogenasa elevada, beta 2 microglobulina y creatinina elevada. La toxicidad mayor a grado 2, incluyeron los eventos tromboembólicos en 27% y la neuropatía periférica en 12%, estos resultados mostraron que Bortezomib combinado con poliquimioterapia puede ser seguro y lograr respuestas cercanas a la completa con tasas de sobrevida a 2 años en más de 80% (130).

ii. Terapia de inducción en no candidatos a TPH

Los regímenes de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH, son en su mayoría los mismos que en los candidatos a TPH. El tratamiento basado en 2 drogas, serán las terapias de elección para pacientes frágiles o con comorbilidades. Los regímenes basados en melfalan, ya no son considerados como estándar de tratamiento, desde que los agentes nuevos, se encuentran disponibles en el mercado internacional.

Recomendaciones:

14. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Bortezomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase II (discutido en el escenario de candidatos a TPH) mostró que la terapia de inducción con bortezomib/lenalidomida/dexametasona es activo y bien tolerado en pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple independiente del estado de trasplante (111). El estudio fase III, SWOG S0777, que comparó BLD con L/D como terapia de inducción sin intención de trasplante inmediato, reportó, resultados superiores con las tres drogas (114). Por lo que este esquema de BLD sería una opción de tratamiento en pacientes con mieloma no candidatos a TPH.

15. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH **se recomienda** terapia de inducción con Lenalidomida/bajas dosis de dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los resultados del estudio SWOG SO232 (131) que incluyó pacientes no candidatos a TPH y el estudio ECOG E4A03 (132), que incluyó pacientes ancianos con mieloma múltiple, demostró que lenalidomida asociado a bajas dosis de dexametasona es bien tolerado y efectivo para este grupo de pacientes. El estudio ECOG E4A03, mostró una tasa de SG significativamente mayor en el grupo de lenalidomida y dexametasona a bajas dosis comparado con el grupo de lenalidomida y dexametasona a altas dosis, Así también, los pacientes mayores de 65 años tuvieron

una SG inferior con dexametasona a altas dosis. Los pacientes que no fueron sometidos a TPH tuvieron una SG a 2 años de 91% con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona.

El estudio FIRST (133), evaluó la eficacia y la seguridad de lenalidomida/dexametasona dado continuamente o por 72 semanas con melfalán/prednisona/talidomida (MPT) en pacientes ancianos no candidatos a TPH con diagnóstico reciente de mieloma múltiple: el principal objetivo fue la SLP. Después de una mediana de 37 meses de seguimiento, el riesgo de muerte o progresión, se redujo en 28% en pacientes que recibieron lenalidomida/dexametasona versus MPT (HR 0.72; IC 95%, 0.61-0.85, $p < 0.001$). LD en forma continua también reduce el riesgo de progresión o muerte comparado con 18 ciclos de LD (HR 0.70; IC 95%, 0.89-1.20, $p = 0.70$). En el análisis interino, la SG fue mejor en el grupo de lenalidomida y dexametasona comparado con MPT (HR 0.78; IC 95%, 0.64-0.96, $p = 0.02$).

Existen muchos reportes, que muestran una alta incidencia de neoplasias secundarias asociadas a lenalidomida como mantenimiento post TPH o en el régimen que contiene melfalan. En el estudio FIRST, la incidencia global de neoplasias secundarias, incluyendo neoplasias hematológicas, fue baja en el grupo de LD continuo. la tasa global de neoplasias secundarias fue de 3% con LD en forma continua y 6% en el grupo que recibió 18 ciclos de LD y 5% en el grupo de MPT. En el análisis basado en la función renal, LD a bajas dosis redujo el riesgo de progresión o muerte en pacientes con falla renal de 33% a 35%.

Se recomienda lenalidomida/dexametasona dosis bajas hasta la progresión de enfermedad en pacientes que no son candidatos a TPH, asociado a tromboprofilaxis.

16. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El rol de BCD como terapia inicial en pacientes NO candidatos a TPH, ha sido evaluado en un estudio fase II (134). La mediana de edad fue 76 años (rango 66-90 años), después de una mediana de 5 ciclos. La TRG fue 95%, incluyendo 70% de pacientes que lograron RPMB o mayor. Con respecto a la toxicidad, el 6 (20%) presentó toxicidad no hematológica grado 3/4, incluyendo sepsis y neumonía; neutropenia y trombocitopenia fue visto en solo 2 (10%) pacientes.

17. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH **se sugiere** terapia de inducción con ixazomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase I/II discutido en el escenario candidatos a TPH, evaluó la seguridad y eficacia de ILD en pacientes con reciente diagnóstico de mieloma múltiple comparado a sólo lenalidomida/dexametasona (118). Se observó que la tolerabilidad de ambos esquemas en pacientes jóvenes y ancianos fue similar, basado en este estudio es que ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona es una opción de terapia de inducción en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, no candidatos a TPH.

Por otro lado, esta combinación ha sido evaluada en pacientes con MM de reciente diagnóstico no candidatos a TPH y presentados recientemente en congreso anual de la sociedad europea de hematología, Los pacientes tratados con la dosis semanal de ixazomib 4 mg, presentó una TRG de 80%, con una tasa de RC y RPMB de 63%, solo completas de 32%. La SLP fue 29.4 meses, la mediana de SG no fue alcanzada a una

mediana de seguimiento de 55.2 meses (135).

18. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH **se recomienda** terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: el estudio fase III UPFRONT, comparó la seguridad y eficacia de 3 combinaciones en base a bortezomib (bortezomib/dexametasona (BD) o bortezomib/talidomida/dexametasona (BTD) o melfalán/prednisona/bortezomib (MPB), seguido de mantenimiento con bortezomib) en pacientes ancianos no tratados previamente no candidatos a TPH (136). Las tasas de respuesta global con cada uno de los esquemas fueron los siguientes: 73% con BD, 80% con BTD y 69% con MPB durante el periodo de tratamiento. Después de un periodo de seguimiento de 21.8 meses, no se observó diferencia significativa en la SLP entre todos los brazos. Las tasas de respuesta incluyendo las RC y las RPBM mejoraron después del mantenimiento con bortezomib, sin incremento de la incidencia de neuropatía periférica (136).

19. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH con respuesta a terapia de inducción **se recomienda** mantenimiento, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En pacientes con mieloma múltiple no candidatos a TPH, se ha evaluado el beneficio de la terapia de mantenimiento en términos de SG, usando tanto IMiDs o bortezomib: Melfalán/prednisona o dosis reducida de CTD con o sin talidomida mantenimiento (137–139), melfalan/prednisona versus melfalan/prednisona/lenalidomida versus melfalan/prednisona/lenalidomida seguido de lenalidomida (140), bortezomib/melfalán/prednisona/talidomida seguido de bortezomib/talidomida versus bortezomib/melfalán/prednisona (139); sin embargo no han demostrado un beneficio claro en términos de supervivencia global pero sí en SLP, por lo que aún el mantenimiento en pacientes no candidatos a TPH no está claramente definido, por ejemplo en Europa, no está recomendado, para este grupo de pacientes (91). Se desarrollarán los estudios, en terapia de mantenimiento.

20. En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH con respuesta a terapia de inducción **se sugiere** continuar el tratamiento inicial, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los pacientes no candidatos a TPH, pueden continuar tratamiento con la misma terapia de inducción hasta lograr la mejor respuesta como una alternativa de manejo. La duración óptima de la terapia de primera línea o de inducción, es desconocida; sin embargo, debe considerarse en todo momento la toxicidad como criterio para detener la terapia o pasar a una fase de mantenimiento monodroga (NCCN) (141).

D. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH).

Altas dosis de quimioterapia con trasplante de CPH es un componente crítico en el plan de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. Se considera que los pacientes que logran respuesta parcial muy buena o mayor, son

los que se benefician en términos de sobrevida libre de progresión de TPH(142); Sin embargo, los pacientes que ingresan en respuesta completa o mayor a esta este el beneficio es mayor.

Los tipos de TPH pueden ser el trasplante autólogo o el trasplante alogénico; este último puede ser precedido de un tratamiento acondicionamiento mieloablativo o no mieloablativo (minitransplante). Los esquemas no mieloablativos, están siendo investigados, como técnica para disminuir la toxicidad del trasplante alogénico, intentando preservar el efecto inmune del injerto contra el mieloma.

Es importante señalar, que los esquemas no mieloablativos no son adecuados y pueden ser considerados, cuando se ha conseguido la mejor respuesta con el tratamiento de inducción o después de un trasplante autólogo.

Por otro lado, todos los pacientes candidatos a TPH, deben pasar una evaluación pre-trasplante, donde se debe asegurar la adecuada función hepática, renal, pulmonar y cardíaca. Sin embargo; la disfunción renal no es una contraindicación absoluta para el trasplante.

Recomendaciones:

21. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH y respuesta a terapia de inducción **se recomienda** TPH autólogo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: el AUTO-TPH presenta altas tasas respuesta y permanece como estándar de tratamiento después de la terapia de inducción en pacientes candidatos a trasplante. En 1996, los resultados del primer ensayo randomizado, mostraron beneficio en la tasa de respuesta, SG y la SLP, comparado con la terapia convencional (143). En el 2003, los resultados de un segundo ensayo, comparando altas dosis de quimioterapia con el tratamiento estándar, mostró incremento de la tasa de respuesta completa y una mejora en la SG (54 meses en el grupo de altas dosis comparado a 42 meses para el grupo de terapia estándar) (144).

Bargolie y cols. reportaron los resultados un ensayo americano que aleatorizó 510 pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia con TPH autólogo o terapia convencional (145). Con una mediana de seguimiento de 76 meses, no hubo diferencia en la tasa de respuestas, SLP o SG entre ambos grupos. La razón para estos resultados diferentes no es clara, pero puede estar relacionado a diferencias en el tratamiento quimioterapia utilizado en el estudio francés y americano. Por ejemplo, el estudio americano incluyó radioterapia corporal total como parte de la terapia de altas dosis; sin embargo, este es inferior en eficacia a melfalan (146).

Otro estudio que incluyó 190 pacientes entre 55 a 65 años, que fueron aleatorizados a tratamiento estándar o altas dosis de terapia (147). Este estudio fue específicamente diseñado para incluir pacientes ancianos, la mediana de edad fue de 61 años, después de 120 meses de seguimiento, no se encuentre un beneficio significativo en la sobrevida global, aunque se observó una tendencia a mejorar la sobrevida libre de progresión en el grupo de altas dosis ($p=0.7$). Adicionalmente, el periodo de tiempo sin síntomas, tratamiento o toxicidad relacionada al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de altas dosis.

Otra discusión importante es el momento para el trasplante, el estudio anterior mostró que el trasplante realizado a la recaída mostró un beneficio similar en términos de sobrevida global que el trasplante realizado posterior a la inducción (temprano). La elección del de TPH temprano o tardío fue evaluado en el estudio francés, y los

resultados en ambos brazos son comparables con respecto a la supervivencia global. Sin embargo, el TPH temprano fue superior en términos de calidad de vida, evaluado como el tiempo sin síntomas y efectos colaterales de la terapia (148). Sin embargo, los primeros estudios randomizados de AUTO-TPH después de la terapia de inducción fueron diseñados y realizados antes de la disponibilidad de las nuevas drogas.

Respecto a al tipo régimen de terapia de inducción y la respuesta necesaria para ingresar a TPH, se discuten en los siguientes estudios. El estudio IFM 2005/01, los pacientes recibieron tratamiento de inducción con bortezomib y dexametasona versus vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD) (123). Después del primer TPH autólogo, las tasas de respuesta completa o cercanas a la completa fueron 35% en el grupo de BD y 18.4% en el grupo VAD. La tasa de RPMB fue 54.3% versus 37.2%. La mediana de SLP fue 36 meses versus 29.7 meses ($p=0.064$) con bortezomib y dexametasona versus VAD, después de una mediana de seguimiento de 32.2 meses; los pacientes con RPMB o mayor tuvieron mayor SLP en forma significativa que los pacientes que tuvieron menor a esta respuesta después de la terapia de inducción (mediana 36 meses versus 29.7 meses).

En otro estudio, 474 pacientes fueron randomizados a recibir terapia primaria con bortezomib/dexametasona/talidomida (BTD) o talidomida dexametasona (BT) previo a un doble trasplante autólogo, las tres drogas tuvieron mejores tasas de respuesta comparado al régimen de 2 drogas (RC 19% vs 5% y \geq RPMB 62% versus 31%).

Después del TPH, las respuestas profundas se incrementaron en mayor proporción en pacientes que recibieron BTD que con TD (119).

El estudio fase III, IFM 2009, comparó la eficacia y seguridad de bortezomib/lenalidomida/dexametasona (BLD) versus BLD más AUTO-TPH, para el tratamiento de pacientes con MM mayores de 65 años de reciente diagnóstico. La tasa de respuesta completa fue 48% en el grupo que recibió terapia de inducción versus 59% en el grupo de trasplante ($p=0.03$). No se detectó enfermedad mínima residual en 65% de los pacientes que recibió solo BLD versus 79% de los pacientes que recibió BLD seguido de AUTO-TPH ($p=0.001$). Se encontró un claro beneficio en la SLP del AUTO-TPH (50 meses versus 36 meses). Estos resultados claramente muestran el beneficio de AUTO-TPH (111).

22. En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH autólogo **se recomienda** el régimen de acondicionamiento melfalán 200 mg/m². **(Grado A, ASBMT) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: en el estudio fase III de palumbo, se comparó melfalán 200 mg/m² versus melfalán 100 mg/m² en pacientes con MM de reciente diagnóstico. La mejor respuesta alcanzada con melfalán 200 mg/m² fue: RC 15%, RP 64% y TRG: 79%; la mejor respuesta alcanzada con melfalán 100 mg/m²: RC 8%, RP 64% y TRG: 72%. La SG no difirió en ambos grupos ($p=0.13$), la mediana de SLP (31.4 vs 26.2, $p=0.01$) y el tiempo a la progresión (34.4 vs 27.0 meses, $p=0.014$) fueron mayores en el grupo de melfalán 200 mg/m². La mortalidad relacionada a tratamiento fue 3.1% en el de mayor dosis y 2.9% en el grupo de melfalán 100 mg/m². La neutropenia severa y las infecciones fueron marginalmente mayores en el grupo de mayor dosis, mientras que la trombocitopenia severa, mucositis, evento adverso gastrointestinal, y al menos un evento adverso severo grado 3-4 fue significativamente mayor en el grupo de melfalán 200 mg/m² (149).

23. En pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal, candidatos a TPH autólogo, **se recomienda** el régimen de acondicionamiento melfalán 100-140 mg/m². **(Grado C, IMWG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Altas dosis de terapia con AUTO-TPH, permanece como el tratamiento de elección en pacientes con MM candidatos a TPH, y si es factible, inclusive en aquellos que requieren diálisis(150). La falla renal, no afecta el nicho de células CD34+o su prendimiento(151).

Melfalán necesita ser ajustado a dosis de 100 a 140 mg/m2. Estudios retrospectivos han reportado más de 25% de mejora en falla renal, en un tercio de los pacientes, un 15% a 20% de los pacientes tiene la probabilidad de tornarse independientes de diálisis, y la SG a 5 años se reporta cerca al 35% (152,153). Por otro lado, los agentes nuevos pueden superar estos resultados. En un estudio, 27 pacientes en diálisis recibieron terapia de inducción con bortezomib o un régimen estándar, seguido de quimioterapia altas dosis y AUTO-TPH. La tasa de respuesta global, fue significativamente mejor después de bortezomib, previo al TPH (83% vs 36%, p=0.02) y en el día +100 post-TPH (100% vs 58%, p=0.01). Bortezomib también prolongó la sobrevida libre de enfermedad y además disminuyó el tiempo de requerimiento de diálisis (6.1 meses versus 17.1 meses) (154).

24. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable post TPH, **se recomienda** tratamiento de mantenimiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El mantenimiento Post AUTO-TPH, es una de las terapias más estudiadas en pacientes con MM; sin embargo, la toxicidad secundaria por administración prolongada y su tolerabilidad, ha limitado su aplicabilidad, sino hasta la introducción de agentes nuevos. Los fármacos recomendados en este escenario son talidomida, lenalidomida y bortezomib, los cuales se desarrollan en parte de mantenimiento, estos deben ser elegidos, basándose en el tratamiento recibido en la terapia de inducción y considerando sus eventos adversos.

Respecto a la duración del mantenimiento, aún no es claro. Algunos consideran que los pacientes de riesgo estándar, que logran una respuesta completa estricta, se podría considerar la terapia de mantenimiento por espacio de 2 años. En pacientes con respuesta menores a la completa, se podría considerar el tratamiento de mantenimiento indefinido, no se recomienda mantenimiento con una droga, con la que el paciente tiene refractariedad conocida (155).

25. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH, **se sugiere** evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) como parámetro de riesgo y pronóstico. **(Grado B, ASBMT) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La enfermedad mínima residual (EMR) se considera un factor de pronóstico. Un estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico reciente de MM, mostró que una EMR negativa, posterior al AUTO-TPH, se manifiesta en una SLP y SG, significativamente mejor (156). Similares resultados han sido reportados en el escenario del ALO-TPH, donde la presencia de EMR posterior al ALO-TPH, ha sido asociado con una SLP y SG adversa (157).

26. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH **se sugiere** un segundo Auto-TPH, como una opción de tratamiento **(Grado B, ASBMT) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: desafortunadamente, la mayoría de los pacientes tratados con un primer AUTO-TPH recaen, aunque hay numerosas nuevas drogas para el tratamiento de la recaída, un segundo AUTO-TPH, permanece como una opción de tratamiento. La data respecto de la eficacia de un segundo TPH, se inició con un estudio retrospectivo realizado en una sola institución, que incluyó pocos pacientes (158). La SG y la SLP fueron 31.5 meses y 15.5 meses, respectivamente; y en los pacientes que ingresaron a segundo TPH en \geq RP al momento del segundo AUTO-TPH, tuvieron mejor sobrevida global (la SG a 3 años fue 85.9%). El primer estudio fase III (159), comparó el AUTO-TPH de rescate con ciclofosfamida de rescate en pacientes que presentaron recaída posterior a un primer AUTO-TPH. Los pacientes sometidos a AUTO-TPH de rescate tuvieron una SLP superior ($p < 0.0001$) pero no sobrevida global. Los estudios retrospectivos han mostrado consistentemente que un segundo AUTO-TPH es viable y una opción segura en pacientes con recaída (9). Por lo que, en pacientes adecuadamente seleccionados un segundo AUTO-TPH es eficaz y seguro.

27. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, **se sugiere** un segundo Auto-TPH cuando se ha tenido al menos 12 meses de remisión al primer Auto-TPH. **(Grado B, ASBMT) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: los estudios han mostrado que un mayor tiempo a la progresión del primer AUTO-TPH, está asociado a mejores resultados en la SG y SLP. En pacientes con recaída rápida (< 12 meses) no se evidencia beneficio, de un segundo AUTO-TPH (160), (161), un estudio retrospectivo que evaluó 41 pacientes que recibieron segundo AUTO-TPH como rescate en MM sometidos a un primer AUTO-TPH, la mediana de tiempo entre ambos TPH fue 37 meses (rango 3-91). La TRG fue 55% y se reportó una mortalidad relacionada a tratamiento de 7%. Con una mediana de seguimiento de 15 meses la SLP y SG fueron 8.5 meses y 20.7 meses, respectivamente. Los factores pronósticos independientes fueron ≥ 5 líneas de tratamiento previas y el tiempo a la progresión después del primer AUTO-TPH ≤ 12 meses (160). Sin embargo, otro estudio retrospectivo, mostró que el tiempo a la recaída del primer TPH es de al menos 2 años (161).

28. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, **se sugiere** TPH alogénico. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: los trasplantes alogénicos también han sido investigados como terapia para enfermedad en recaída o refractaria, debido a su efecto de injerto versus mieloma. La respuesta alcanzada, previo al trasplante y la edad joven son los factores asociados a sobrevida (162,163). En reporte de series de casos, 54 pacientes previamente tratados con enfermedad en recaída o en progresión fueron tratados con AUTO-TPH seguido de mini ALO-TPH(163). A los 552 días del mini ALO-TPH, la SG fue de 78%, con una tasa de RC de 57% y una TRG de 83%. Este estudio concluyó que este abordaje reduce la toxicidad aguda de trasplante alogénico mieloablativo, mientras se preserva su efecto anti-tumoral. Por otro lado, una serie de casos de la EBMT(164), se evaluó 229 pacientes, la SG Y la SLP a 3 años fueron 41% y 21%, respectivamente. La SG adversa estuvo asociado con enfermedad quimiorresistente y más de 1 TPH previo, mientras que una SG favorable estuvo asociado con la presencia de la enfermedad del injerto contra el huésped, confirmando la importancia del efecto del injerto contra el tumor. Este estudio concluyó que el ALO-TPH es factible, pudiendo ser

una alternativa como tratamiento de rescate post-TPH, aunque en pacientes multitratados y con progresión de enfermedad, su beneficio es menos probable. Por otro lado con el advenimiento de las nuevas drogas en mieloma múltiple, desconocemos el verdadero impacto de ALO-TPH, a la ausencia de estudios randomizados, controlados comparativos. Finalmente, cuando se comparó un segundo AUTO-TPH de un ALO-TPH, los pacientes sometidos a ALO-TPH presentaron mayor mortalidad no relacionado a recaída, con inferior sobrevida global (165).

29. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico con respuesta o enfermedad estable post TPH, **se sugiere** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El manejo que está siendo estudiado en el escenario post ALO-TPH, es el mantenimiento. Por ejemplo, Lenalidomida, en el estudio HOVON 76 (desarrollado en el tópico de mantenimiento), mostró beneficio en pacientes de alto riesgo, logrando una SLP a 18 meses de 68% (166,167). Por otro lado, Bortezomib también ha mostrado ser seguro después del ALO-TPH y se conoce del rol que tiene en el control de la enfermedad de injerto contra el huésped. Actualmente se están llevando a cabo estudios fase II/III, que están incorporando el mantenimiento post ALO-TPH (ISRCTN 16228367) (9); sin embargo, al ser la data aún incipiente, la observación posterior al ALO-TPH, se torna en una alternativa de manejo recomendable.

30. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico y presentan recaída/progresión de enfermedad, **se sugiere** infusión de linfocitos del donante, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Punto de Buena Práctica Clínica)**

Resumen de la evidencia: los pacientes con enfermedad, que no responden o recaen posterior a un trasplante alogénico, pueden recibir infusión de linfocitos del donante, para estimular el efecto de injerto contra el tumor. Un estudio que incluyó 54 pacientes con MM en recaída posterior a trasplante alogénico mieloablativo con o sin depleción de células T. De todos los pacientes incluidos, 28 (52%) respondieron, 19 (35%) presentaron una respuesta parcial y 9 con una respuesta completa. la SLP y SG fue 19 y 23 meses, respectivamente. Se encontró enfermedad de injerto contra el huésped agudo y crónico en 57% y 47%, respectivamente. Además, la presencia de enfermedad de injerto contra el huésped posterior a la infusión de linfocitos fue predictor de respuesta (168).

E. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN MIELOMA MÚLTIPLE.

Está demostrado que la primera línea de tratamiento o la terapia de inducción mejora la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global. La terapia de mantenimiento tiene el rol de extender la respuesta alcanzada y con ello beneficiar la sobrevida, mediante el tratamiento continuado.

Recomendaciones:

31. En pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, **se recomienda** mantenimiento con

Lenalidomida, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Grado A, ASBMT) (Grado 1A, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: lenalidomida como mantenimiento post auto-TPH autólogo, ha sido evaluado en dos estudios independientes fase III. en el estudio CALGB 100104, los pacientes fueron randomizados a mantenimiento con lenalidomida versus observación después de Auto-TPH. con una mediana de seguimiento de 34 meses, el 37% de los pacientes que recibieron lenalidomida y el 58% quienes recibieron placebo, habían progresado o muerto. La mediana de tiempo a la progresión en el grupo de lenalidomida fue 46 meses versus 27 meses en el grupo de placebo ($p < 0.001$), 18 pacientes que recibió lenalidomida (8%) y en 6 pacientes de los que recibieron placebo (3%).

Los datos del estudio fase III IFM 2005-02, mostró que los pacientes tratados con lenalidomida como terapia de consolidación después de Auto-TPH seguido de mantenimiento con lenalidomida, este último continuado hasta el revocamiento del consentimiento, la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de SLP fue de 41 meses en el grupo de lenalidomida y 23 meses en el grupo de placebo (HR 0.5; $P < 0.001$; con una mediana de seguimiento de 30 meses). La probabilidad de sobrevivir sin progresión, 3 años después de la randomización fue 59% en los tratados con lenalidomida y 35% en los tratados con placebo. El beneficio de lenalidomida como terapia de mantenimiento comparado, evidenciado por la tasa de SLP a 3 años después de la randomización, fue mayor en todos los pacientes con lenalidomida que placebo.

Este beneficio fue observado en pacientes que tuvieron una RPMB al momento de la randomización (64% versus 49%, $p = 0.006$), así como en los que no lograron esta respuesta (51% versus 18%, $p < 0.001$). Un incremento de la incidencia de segundas neoplasias, fue observado en el grupo de lenalidomida (32 tuvieron una segunda neoplasia en el grupo de lenalidomida y 12 en el grupo de placebo). La actualización del análisis de la supervivencia a los 91 meses de seguimiento, mostró una mediana de tiempo a la progresión de 57.3 meses (IC 95%, 44.2-73.3 meses) con lenalidomida y 28.9 meses (23-36.3 meses) con placebo (HR 0.57; IC 95%, 0.46-0.71; $p < 0.0001$). La toxicidad grado 3-4 más común en el grupo de lenalidomida comparado con placebo fue la neutropenia (50% vs 18%) y trombocitopenia (15% versus 5%). Un incremento en tasa de segundas neoplasias (hematológicas y tumores sólidos) fueron diagnosticados en el grupo de lenalidomida comparado con placebo.

El beneficio de lenalidomida mantenimiento fue estudiado en un metaanálisis de 1209 pacientes randomizados a recibir mantenimiento con lenalidomida o placebo. el estudio mostró, una mejora en la tasa de SLP con lenalidomida mantenimiento (52.8 meses versus 23.5 meses; HR 0.48; IC 95%, 0.42-0.55). A 7 años, la SG fue 62% en el grupo que recibió mantenimiento con lenalidomida versus 50% en el grupo que recibió placebo. en aquellos con características de alto riesgo, se observó un beneficio en la SLP, pero no en la SG.

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior a ALO-TPH, un reporte del estudio HOVON 76, indicó que lenalidomida mantenimiento puede, no ser una opción factible después de un mini ALO-TPH (acondicionamiento no mieloablativo) (167) esto debido a la mayor frecuencia de enfermedad de injerto contra el huésped agudo. Sin embargo, otro reporte reciente, ha mostrado la factibilidad de la terapia de mantenimiento con bajas dosis de lenalidomida después de un ALO-TPH en pacientes con MM de alto riesgo (169). Debido a estos resultados, aún mantenimiento post ALO-TPH no es recomendado como terapia estándar.

Lenalidomida como terapia de mantenimiento después de la terapia de inducción o de primera línea en no candidatos a TPH. Los datos del estudio estudio fase III MM-015 (138), mostró que lenalidomida después del tratamiento de primera línea o de inducción con melfalán/prednisona/lenalidomida, reduce en forma significativa el riesgo de progresión de enfermedad y también incrementa la SLP. En este estudio, los

pacientes con reciente diagnóstico de MM mayores de 65 años, fueron randomizados a recibir melfalan/prednisona seguido por placebo o melfalan/prednisona o melfalan/prednisona/lenalidomida seguido por lenalidomida hasta progresión. El mantenimiento con lenalidomida mejora la SLP en forma significativa. La SLP de los pacientes tratados melfalan/prednisona/lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida fue significativamente prolongada (31 meses) comparado con los otros dos brazos melfalan/prednisona/lenalidomida (14 meses) o melfalan/prednisona (13 meses). la terapia de mantenimiento con lenalidomida mejora la SLP en 66% comparado con placebo, independiente de la edad. En el estudio FIRST (133), el uso de lenalidomida hasta la progresión fue asociado con una SLP superior con una duración establecida de 18 meses.

Un metaanálisis de 4 estudios controlados randomizados (170), que evaluó pacientes tratados con lenalidomida mantenimiento versus pacientes sin tratamiento de mantenimiento, tanto en pacientes sometidos o no a TPH. El análisis mostró que los pacientes con lenalidomida tuvieron en forma significativa mejora en la SLP (HR 0.49; $p < 0.001$) y una tendencia a mejorar la SG (HR 0.77; $p = 0.071$) versus no mantenimiento o placebo. Hubo mayor neutropenia grado 3/4 en los que usaron lenalidomida y 2 veces más el riesgo de segundas neoplasias. El beneficio de la mejora en la SLP con lenalidomida mantenimiento debe ser sopesado con el incremento de riesgo de neutropenia grado 3 y 4, el riesgo de segundas neoplasias y otras toxicidades.

32. En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, **se sugiere** mantenimiento con talidomida, como una opción de tratamiento. **(Grado A, ASBMT) (Grado 1B, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: talidomida ha demostrado incrementar la SLP, después de la terapia convencional y el AUTO-TPH; sin embargo, los resultados han mostrado altas tasas de discontinuación, debido a toxicidad. El estudio MRC evaluó talidomida mantenimiento en 820 pacientes con reciente diagnóstico, mostrando una SLP significativamente mejor con talidomida ($p < 0.001$), mientras la SG fue similar con o sin mantenimiento ($p < 0.40$)(171). Los pacientes con interfase FISH favorable, mostraron una mejor SLP ($p < 0.004$) y una tendencia no significativa a mejorar la sobrevida, mientras que, en los pacientes con FISH adverso, no se evidenció beneficio en la SLP Y SG(172). Resultados similares fueron reportados del grupo canadiense que estudió 332 pacientes que recibieron talidomida/dexametasona versus no mantenimiento, evidenciándose mayor duración del control de la enfermedad, pero detrimento en la calidad de vida y no beneficio en la sobrevida global (173).

33. En pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, **se recomienda** mantenimiento con Bortezomib, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Grado 2A, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: bortezomib como terapia de mantenimiento después de TPH autólogo. Los resultados del estudio HOVON (115), mostró que el mantenimiento con bortezomib monoterapia después del AUTO-TPH es bien tolerado y está asociado con mejora en la TRG. Los pacientes de este estudio fueron randomizados a recibir vincristina/doxorubicina/dexametasona seguido de auto-TPH y mantenimiento con talidomida o Bortezomib/doxorubicina/dexametasona seguido de auto-TPH seguido de mantenimiento con bortezomib por 2 años. Se reportaron altas tasas de RC o cercanas a la completa después de la terapia de inducción basada en bortezomib. Bortezomib

como terapia de mantenimiento fue bien tolerado y asociado con una mejora adicional de las tasas de respuesta (34% v 49%; $P < 0.001$). Además, el grupo que recibió la inducción y mantenimiento con bortezomib presentó una mayor SLP (28 meses vs 35 meses, $p 0.002$) y en los pacientes con alto riesgo (creatinina mayor 2 mg/dl y del 17p13), bortezomib mostró mejor SLP y SG.

Bortezomib como terapia de mantenimiento después de la terapia de inducción en pacientes no trasplantados. Los resultados preliminares del estudio fase III UPFRONT(174), mostraron que bortezomib como agente único es bien tolerado cuando es administrado después del tratamiento de inducción en base a bortezomib. paciente con diagnóstico reciente de MM no candidatos a TPH fueron randomizados a tres brazos de tratamiento: BT, BTD o MPB seguido de mantenimiento con bortezomib. La actualización de los resultados mostró que las tasas de respuesta, incluyendo RC y respuestas mayores a una RPMB, mejoró después del mantenimiento con bortezomib en todos los brazos, sin incremento en la tasa de neuropatía periférica.

F. TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDA O REFRACTARIO.

La terapia para pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractaria, previamente tratados es considerado en las siguientes situaciones:

- Pacientes que recaen o progresan luego de un AUTO o ALO-TPH.
- Pacientes no candidatos para trasplante con enfermedad en progresión o recaída después de la terapia de inducción.
- pacientes con refractarios a tratamiento.

Las indicaciones para iniciar tratamiento a la recaída son la reaparición de algún síntoma CRAB o criterios de recaída bioquímica consistentes o de rápido avance, definido por la IMWG (175) (Ver Tabla N° 20 y 21).

Tabla N° 20: indicaciones para inicio de tratamiento en recaída bioquímica.

Tipo de recaída	Indicaciones
Recaída bioquímica significativa	Incremento al doble del componente monoclonal en 2 mediciones consecutivas, separadas por 2 meses, común valor de referencia de 5g/L, o en 2 mediciones consecutivas, cualquiera de las siguientes elevaciones: <ul style="list-style-type: none"> - valor absoluto de la proteína M mayor o igual a 10 g/L, o - Un incremento de la proteína M en orina mayor o igual a 500 mg/24h, o - un incremento de las cadenas ligeras mayor igual a 20 mg/dl (con fracción anormal) o 25% de incremento (de la que sea mayo).
Fuente: Pieter Sonneveld, 2017	

Por otro lado, la enfermedad refractaria se define como la progresión de enfermedad durante la terapia o dentro de los 60 días de finalizado el tratamiento (176).

Una variedad de terapias está disponible como opciones de tratamiento en pacientes con MM previamente tratados, dependiendo de la terapia recibida y duración de la respuesta. Estas opciones pueden ser terapia sistémica, trasplante o ensayo clínico. Para aquellos que recibieron AUTO-TPH y tuvieron una respuesta durable, pueden ser considerados para recibir un segundo TPH.

Recomendaciones:

34. En pacientes con mieloma múltiple en recaída **se sugiere** repetir la terapia de primera línea, si la recaída fue posterior a los 6 meses de terminado el tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

35. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Bortezomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: los datos obtenidos de estudios preclínicos, mostraron que lenalidomida sensibiliza las células de mieloma a bortezomib y dexametasona. Los resultados de estudios fase I y II, mostraron que bortezomib/lenalidomida/dexametasona es bien tolerado y activo, con respuestas durables en pacientes con MM refractarios pesadamente tratados, incluyendo pacientes que recibieron previamente lenalidomida, talidomida, bortezomib y TPH (177) (178). El estudio multicéntrico fase II, evaluó 64 pacientes con MM en recaída o refractario que recibieron bortezomib, lenalidomida y dexametasona, con exposición previa a bortezomib. La tasa de respuesta parcial o mayor fue 64%, la mediana de duración de la respuesta fue 8.7 meses. La mediana de la SLP y SG fueron 9.5 meses y 30 meses, respectivamente. La toxicidad se reportó de la siguiente forma: neuropatía sensorial (53%), fatiga (50%) y neutropenia (42%); la toxicidad grado 3/4 relacionada al tratamiento, incluyó: neutropenia (30%), trombocitopenia (22%), linfopenia (11%) y neuropatía motora solo se reportó en 2 pacientes (179). NCCN, incluye esta tripleta como una opción de tratamiento pacientes con MM en recaída o refractario.

36. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Daratumumab/Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: el estudio fase III (180), mostró que añadir daratumumab a bortezomib y dexametasona, mejoró marcadamente los resultados en pacientes con MM en recaída o refractario, 498 pacientes fueron randomizados a recibir Daratumumab/bortezomib/dexametasona (DaBD) o a Bortezomib/dexametasona (BD). la tasa de respuesta global en el brazo de daratumumab fue 82.9% comparado a 63.2% en el brazo control ($p < 0.001$). La tasa de RPMB y RC fueron el doble en el brazo de Daratumumab comparado con el brazo control (59.2% vs. 29.1%, $p < 0.001$ y 19.2% vs. 9%, $p = 0.001$, respectivamente). La SLP a 12 meses fue significativamente mayor en el brazo daratumumab comparado al brazo control (60.7% vs. 26.9%). lo eventos adversos grado 3/4, más comunes reportados con daratumumab y en el grupo control fueron: trombocitopenia (45.3% y 32.9%, respectivamente), anemia (14.4% y 16%, respectivamente) y neutropenia (12.8% y 4.2%, respectivamente). Reacciones infusionales grado 1 o 2 con daratumumab se presentó en 45.3% y grado 3 en 8.6% de los pacientes.

37. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Daratumumab/lenalidomida/dexametasona como opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, POLLUX (181), enroló 569 pacientes a recibir daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DaLD) o lenalidomida/dexametasona (LD). Se observó una TRG mayor en el grupo de daratumumab (92.9%vs 76.4%; $p<0.001$). En el grupo que recibió daratumumab, la SLP a 12 meses fue 83.2% comparado con 60.1% en el grupo de lenalidomida/dexametasona. En el análisis de subgrupo, se evidenció que en aquellos que lograban RP o mayor, la SLP a 12 meses fue 87.8% en el brazo de daratumumab vs 73.6% en el grupo de la dupleta, entre los pacientes con RPMB o mayores, la SLP mejor, 91.7% en el grupo de daratumumab vs 85.8% en el grupo de la dupleta. la SG a 12 meses fue 92.1% comparado con 86.8% en el grupo de LD.

Los eventos adversos grado 3/4 en pacientes tratados con daratumumab vs la dupleta fueron neutropenia (51.9 vs 37%), trombocitopenia (12.7% vs 13.5%) y anemia (12.4% vs 19.6%). Las reacciones infusionales asociados a daratumumab fueron reportados en 47.7%, la mayor parte de grado 1 o 2.

38. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Ixazomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, TOURMALINE (182), aleatorizó 772 pacientes con MM refractario o en recaída, para recibir Ixazomib/lenalidomida/dexametasona (ILD) o a lenalidomida/dexametasona (LD).

Después de una mediana de seguimiento de 15 meses, se observó un beneficio del 35% en la SLP, en el grupo que recibió la tripleta comparado con la dupleta (HR 0.74, $P=0.01$). La mediana de SLP fue 20.6 meses en el grupo de ixazomib, la TRG y RC fueron mayores en el grupo de la tripleta. por otro lado, los pacientes con citogenética de alto riesgo que fueron enrolados al grupo de ixazomib, tuvieron similar HR para la SLP que toda la población (HR 0.596 y 0.543, respectivamente).

Los eventos adversos de grado 3 o mayores fueron reportados en 74% y 69% de los pacientes en el grupo tratado con ixazomib y grupo control, respectivamente. Estos fueron anemia (9% en ILD y 13% en LD), trombocitopenia (19% vs 9%), neutropenia (23%vs 24%). La adición de ixazomib a la combinación de lenalidomida/dexametasona incrementó ligeramente la tasa de neuropatía periférica (27% vs 22%).

39. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Bendamustine/bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio fase II (183), evaluó la combinación de Bendamustine/bortezomib/dexametasona administrado por 6 ciclos de 28 días y 6 o más ciclos adicionales de cada 56 días MM en pacientes con MM en recaída o refractarios con 4 o más líneas previas de tratamiento y no refractarios a bortezomib.

La tasa de \geq RP fue 71.5% (RC 16%, RPMB 18.5%, RP 37%). A 12 meses de seguimiento, la mediana de tiempo a la progresión fue 16.5 meses y la SG al año fue 78%; la exposición previa a bortezomib y lenalidomida, redujo en forma significativa el tiempo a la progresión (9 vs 17 meses, HR 4.5; $p=0.005$). El principal efecto adverso fue

la trombocitopenia (30.5%), neutropenia (18.5%), infecciones (12%), neuropatía (8%) y eventos gastrointestinales y cardiovasculares (ambos 6.5%).

40. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** bendamustine/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: un estudio multicéntrico fase I/II (184), investigó la combinación de bendamustina, lenalidomida y dexametasona cada 4 semanas en 29 pacientes con MM en recaída o refractario. La mediana de la edad fue 63 años (rango 38-80). La mediana de líneas previas fue 3 (rango 1-6). La tasa de RP fue 52%, RPMB 24%. Con una mediana de 13 meses, la mediana de SG no fue alcanzada. La SG y SLP a 1 año fue 93% y 20%, respectivamente. La mediana de SLP fue 6.1 meses. Los efectos adversos grado 3-4 fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, hiperglucemia y fatiga.

41. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** bortezomib/doxorubicina liposomal/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Bortezomib/doxorubicina liposomal/dexametasona fue aprobado por la FDA como opción de tratamiento para pacientes con MM no expuestos previamente a bortezomib y recibieron al menos una terapia previa. Esta aprobación fue basada, en los resultados del estudio fase III (185), que evaluó 646 pacientes, y se demostró que el uso de esta combinación prolonga significativamente la SLP comparado con solo bortezomib (9.3 meses vs 6.5 meses, $p=0.000004$). La tasa de SG a 15 años en el grupo de la combinación fue 76% comparado con 65% en grupo de solo bortezomib ($p=0.03$). la tasa de RC y RP fue 41% en el grupo de bortezomib y 44% en el grupo de la combinación, siendo la diferencia no significativa. La mediana de duración de la respuesta, se incrementó de 7 a 10.2 meses con la terapia de combinación ($p=0.0008$). los eventos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de la combinación (80% vs 64%). Finalmente, se observó una mayor incidencia de neutropenia, trombocitopenia, astenia, fatiga, diarrea y síndrome mano-pie grados 3-4.

42. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La combinación de bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona es efectivo con un perfil de toxicidad aceptable. El estudio fase III, EUDRACT (186), evaluó el beneficio de añadir bajas dosis de ciclofosfamida oral a bortezomib/dexametasona en pacientes con MM en recaída o refractario. La mediana del tiempo a la progresión fue ligeramente mayor en el grupo de bortezomib/dexametasona vs el grupo de bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (12.6 meses vs 9.9 meses, $p=0.192$) y el HR para progresión de enfermedad fue a favor de la dupleta (HR 0.71, IC 95%0.43-1.19; $P=0.196$). La tasa de respuesta global fue 74% con la dupleta y 70% con la tripleta. La mayor parte de los eventos adversos fueron similares en ambos grupos; sin embargo, la neuropatía \geq grado 3 fue más frecuente en el grupo de la tripleta (15% vs 4%) pero, la tasa de infección ≥ 3 fue comparable (19% vs 17%).

43. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** ciclofosfamida/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: un análisis retrospectivo que evaluó la eficacia de lenalidomida en combinación ciclofosfamida y dexametasona, mostró que este régimen es efectivo en pacientes previamente tratados (187). Un estudio fase I/II, evaluó 31 pacientes en 3 grupos con diferentes dosis de ciclofosfamida, con dosis máxima de 700 mg. La tasa de RC fue 29%, RPMB 7% y RP 45%, dando una TRG de 81%. La SLP a 2 años fue 56% y la SG a 30 meses fue de 80%. Los eventos adversos grados 3 y 4 ocurrieron en 26% de los pacientes, infecciones grado 3 y 4 se presentó en el 3 % (con ciclofosfamida a dosis de 700 mg) y eventos tromboembólicos en 6% de los pacientes. Por lo que se puede concluir que la combinación de lenalidomida, ciclofosfamida y dexametasona es una alternativa segura y efectiva de tratamiento en pacientes con MM en recaída (188).

44. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: la adición de dexametasona a bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que progresaron durante bortezomib monoterapia, se evidenció mejora en la respuesta de 18% a 34% (189). este estudio fase III, estudio 638 pacientes con MM en recaída o refractario (mediana de 3 líneas previas) a recibir bortezomib y dexametasona fue añadido en pacientes que presentaron progresión de enfermedad después de 2 ciclos o que presentaron enfermedad estable a los 4 ciclos. La TRG fue 67%, incluyendo 11% de RC, 22% RPMB, 18% RP y respuestas mínimas 16%. En 208 pacientes se añadió dexametasona y de estos el 34% mejoró su respuesta. Los efectos adversos más frecuentes grado 3/4 fueron: trombocitopenia (39%), neutropenia (16%), anemia (12%), diarrea (7%) y neuropatía periférica (6%) (189).

45. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Daratumumab, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano Ig G Kappa, cuyo blanco es la proteína de superficie CD38 (190). en un estudio fase I/II, pacientes que recibieron 3 o más líneas de tratamiento, incluyendo un IMiD y un IP o dobles refractarios fueron randomizados a 2 dosis diferentes de daratumumab (8 mg/kg vs 16 mg/kg). La TRG fue 29.2% (RCE 3, RPMB 10 y PR 18). La mediana de duración de respuesta de 7.4 meses y la mediana de tiempo a la progresión fue 3.7 meses. La SG al año fue 65%. Los eventos adversos reportados fueron: fatiga (39.6%), anemia (33%), náusea (29.2%) y trombocitopenia (25.5%). Las reacciones infusionales grado 1-2 fueron vistos 42.5% de los pacientes, principalmente durante la primera infusión. Ningún paciente discontinuó el estudio debido a reacciones infusionales (191).

46. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Daratumumab/pomalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La combinación de daratumumab/ pomalidomida/ dexametasona fue evaluado en un estudio multicéntrico fase 1b (MMY 1001) (192). Este estudio incluyó pacientes que recibieron al menos dos líneas previas de terapia (excluyendo daratumumab y pomalidomida). Mostrando una mediana de seguimiento de 13.1 meses, la TRG fue 60%. La mediana de SLP y de SG fueron 8.8 y 17.5 meses, respectivamente, y una sobrevida estimada al año de 66%. las toxicidades reportadas fueron similares a los vistos en otros estudios de pomalidomida y daratumumab, excepto por el incremento de neutropenia (192). Basado en este estudio el grupo de expertos del NCCN lo ha considerado como una opción de tratamiento en pacientes con MM refractario o recaída, que han recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento, incluyendo un IMiD y un inhibidor de proteosoma y tienen progresión de enfermedad dentro de los 60 días de completado la última terapia.

47. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Ixazomib/ Dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los datos de 2 estudios fase I con Ixazomib, agente único en pacientes con MM en recaída o refractario, establecieron que máxima dosis tolerada es 2 mg/m² 2 veces a la semana y 2.97 mg/m² semanal (193,194). La mediana de líneas previas fue 4 en ambos estudios. en el estudio con dosis semanal la RP o mayor fue 27% y en el esquema bisemanal este fue 15%. Los eventos adversos reportados fueron mayores o igual a grado 3 en 78% de los pacientes en el grupo de dos veces a la semana y 65% en el grupo del esquema semanal. estos incluyen trombocitopenia (37%), neutropenia (17%) y alteraciones cutáneas y subcutáneas (8%) en el esquema bisemanal; y trombocitopenia (33%), neutropenia (18%) y diarrea en el esquema semanal. La neuropatía periférica se reportó en el 17% (relacionada a la droga en 12%) de los pacientes, sin eventos grado 3, en el esquema bisemanal. En el esquema semanal, la neuropatía periférica fue reportado en 20% de los pacientes (2% en la de grado 3) (193,194).

Un estudio fase II (195), fue diseñado para evaluar ixazomib con o sin dexametasona en pacientes con mieloma quienes tuvieron limitada exposición previa a bortezomib. en un estudio, 33 pacientes con MM en recaída recibieron ixazomib 5.5 mg semanal y dexametasona fue añadido para pacientes con respuesta subóptima o progresión de enfermedad (in 67% de los pacientes). En 6 pacientes se alcanzó respuesta completa. la TRG (≥ RP) con o sin la adición de dexametasona fue reportada en 34%. Los eventos adversos grado 3 o mayores fue reportado en 78%. Los eventos adversos más comunes fueron observados fueron trombocitopenia, fatiga, náusea y diarrea.

Otro estudio fase II (196), evaluó 2 dosis semanales de ixazomib (brazo A 4 mg y brazo B 5.5 mg) más dexametasona semanal (40 mg) en pacientes con MM recaída. los pacientes enrolados en el estudio no habían sido previamente tratados con inhibidor de proteosoma (incluyendo bortezomib) o habían recibido menos de 6 ciclos de terapia con bortezomib y tuvieron una RP o mayor y no evidencia de progresión al tiempo de la discontinuación del tratamiento. La TRG fue 31% en el brazo A y 51% en el brazo B. Entre los pacientes sin exposición previa a bortezomib, a la tasa de respuesta fue de 38 % en el brazo A y 52% en el brazo B. La toxicidad más común reportada fue fatiga, trombocitopenia, diarrea y náusea; con mayor toxicidad grado 3 en el brazo B. la neuropatía periférica, posiblemente relacionada con ixazomib fue vista en 55% (solo

grado 1 y 2) en el brazo A y 43% (solo 2 pacientes tuvieron neuropatía grado 3) en el brazo B. Por esta evidencia el panel de expertos del NCCN incluyó Ixazomib/dexametasona como opción de tratamiento en pacientes con MM refractario o en recaída que habían recibido al menos una terapia previa.

48. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Ixazomib/Pomalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: el estudio ALLIANCE A 061202 (197), 32% de los pacientes con MM fueron refractarios a la combinación de lenalidomida/IP y 68 % fue refractario a la terapia secuencial de ambas drogas. La mayoría de los pacientes (65%) tuvo citogenética de alto riesgo. Más de la mitad de los pacientes experimentaron neutropenia grado 3 y 4: linfopenia, leucopenia, neuropatía periférica y rash. Por otro lado: diarrea y otros efectos colaterales se limitaron a grados 1 y 2. La TRG fue 55% en aquellos con enfermedad refractaria a lenalidomida o IP, y las respuestas fueron prolongadas.

Otro estudio fase I/II (198), donde se evaluó la seguridad y eficacia de ixazomib/pomalidomida/dexametasona en pacientes con terapias múltiples previas refractarios a lenalidomida o a lenalidomida/bortezomib o lenalidomida, bortezomib y carfilzomib. la TRG fue 33% y 40% con 2 dos diferentes dosis de ixazomib. considerando estos resultados, especialmente en pacientes con refractariedad a lenalidomida e IP, el panel de expertos del NCCN incluyó IPD como opción de tratamiento en pacientes con MM en recaída o refractarios con al menos 2 terapias previas, incluyendo un IMiD y un IP y presentaron progresión de enfermedad durante o dentro de los 60 días de completada la terapia.

49. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Lenalidomida asociada con dexametasona (LD) fue aprobado por la FDA como tratamiento en pacientes con MM con al menos una terapia previa. Esta aprobación fue basada en los resultados de 2 estudios, con un total de 692 pacientes randomizados a recibir dexametasona con o sin lenalidomida. En un análisis interino preliminar se observó que la mediana de tiempo a la progresión, fue significativamente mayor en el grupo de lenalidomida comparado con el grupo control (6). La actualización de estos datos en el estudio fase III, MM-009 (199), se observó que 353 pacientes previamente tratados, la SG y en la mediana de tiempo a la progresión fueron mayores, en aquellos expuestos a LD que en aquellos con exposición a dexametasona más placebo. Similares resultados fueron observados en el estudio internacional MM-010 (200). Los pacientes en ambos ensayos recibieron varias líneas de tratamiento, previo al enrolamiento (3 o más líneas de tratamiento y algunos fueron sometidos a TPH). Los eventos adversos grado 3-4, fueron más frecuentes en pacientes con MM que recibieron la combinación de LD comparado con dexametasona y placebo. la trombocitopenia (61.5%) y la neutropenia (58.8%) fueron los efectos adversos más frecuentes. El panel de expertos considera este régimen como una opción de tratamiento de categoría 1, en pacientes con MM recaída o refractarios. Lenalidomida en monoterapia también ha sido investigado y también es efectivo en este escenario (201). Finalmente, se sugiere el uso de lenalidomida monoterapia en pacientes con refractariedad a esteroides.

50. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona, como una opción de tratamiento **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: el estudio fase II comparó la combinación de pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona con pomalidomida/dexametasona en pacientes con MM recaída o refractario que recibieron más de 2 terapias previas (202). La combinación de esta tripleta mejoró la TRG (\geq RP, 64.7% versus 38.9%; $p=0.035$). La mediana de SLP se reportó en 9.5 meses versus 4.4 meses. No se encontró diferencia significativa en los eventos adversos reportados entre los brazos de tratamiento; anemia, neutropenia y plaquetopenia grado 3 y 4 fue reportadas en 11%, 31% y 6% de los pacientes tratados con pomalidomida/dexametasona y 24%, 52% y 15% de los pacientes tratados con la tripleta. Estos resultados fueron similares a los reportados a un estudio retrospectivo de 20 pacientes con MM refractario o en recaída que recibieron pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona hasta el trasplante o progresión de enfermedad (203). La respuesta a este régimen basado en 3 drogas fue 63% y casi la mitad (42%) de los pacientes respondió después del primer ciclo con una mediana de tiempo a la respuesta de 3 ciclos. La SLP a 1 año fue 80.7% y 65%. Basado en los resultados del estudio fase II NCCN incluyó pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona como una opción de tratamiento en pacientes con MM recaído o refractario que recibieron al menos una terapia previa.

51. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se recomienda** Pomalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Pomalidomida, al igual que lenalidomida, es un análogo de talidomida. los resultados del estudio fase I de pomalidomida (4 mg oral en los días 1-21 cada 28 días) con o sin dexametasona, mostró resultados alentadores con un perfil de toxicidad manejable en pacientes con MM en recaída o refractario (201,204). Un estudio fase II (205), evaluó la combinación de pomalidomida y bajas dosis de dexametasona versus pomalidomida agente único en pacientes con MM en recaída o refractario, que tuvieron exposición previa a lenalidomida y bortezomib. De 221 pacientes, que fueron evaluados, después de una mediana de seguimiento de 14.2 meses, la mediana de SLP fue 4.2 meses en pacientes tratados con pomalidomida más bajas dosis de dexametasona, comparado con 2.7 meses en pacientes tratados con pomalidomida (HR 0.68, $P=0.003$) (206). La mediana de SG fue 16.5 meses comparado a 13.6 meses con solos pomalidomida. La neutropenia grado 3 al 4 se presentó en el 41% de los pacientes tratados con Pd vs 48% de pacientes tratados con pomalidomida monoterapia. No se reportó neuropatía periférica grado 3 o 4.

Un estudio fase III (MM-003) (207), conducido en europa comparó la eficacia y seguridad de Pd versus altas dosis de dexametasona, en pacientes con MM en recaída que fueron refractarios a lenalidomida y bortezomib. posterior a una mediana de seguimiento de 10 meses, la SLP fue significativamente mayor en pacientes que recibieron pomalidomida y bajas dosis de dexametasona comparado con lo que recibieron altas dosis de dexametasona (4 vs 1.9 meses; HR 0.45; $p<0.0001$). La mediana de SG fue mayor en forma significativa en pacientes que recibieron Pd (12.7 meses vs 8.1meses, HR 0.74; $p=0.0285$). La toxicidad hematológica grado 3-4 más común fue neutropenia y neumonía, la cual se presentó más en el grupo de dexametasona bajas dosis.

La FDA aprobó pomalidomida para pacientes con MM que han recibido al menos dos

terapias previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib y presentaron progresión de enfermedad durante el tratamiento o dentro de los 60 días de completada la última terapia. la FDA recomienda la dosis de 4 mg diario oral durante 21 días, con ciclos que se repiten cada 28 días, hasta la progresión de enfermedad, con la recomendación de monitorizar la toxicidad hematológica, especialmente neutropenia. Por otro lado, en pacientes resistentes a esteroides, NCCN sugiere considerar pomalidomida monoterapia.

52. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Pomalidomida/bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: pomalidomida/bortezomib/dexametasona ha sido evaluado en pacientes con MM refractario o en recaída en estudios fase I/II (208,209). Basado en las buenas tasas de respuesta globales, la tripleta está siendo evaluada en un estudio fase III (210) que está en desarrollo. NCCN lo considera una opción terapéutica en paciente que han recibido un IMiD y bortezomib, y han demostrado progresión de enfermedad durante o dentro de los 60 días de completada la última terapia.

53. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Bendamustina como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: en el estudio de Knop y cols. 31 pacientes que presentaron recaída después de AUTO-TPH fueron enrolados a recibir dosis alta de bendamustina. la TRG fue 55%, con una mediana de SLP de 26 semanas para todos los pacientes y 36 semanas para aquellos que recibieron altas dosis de bendamustina (90-100 mg/m²). la toxicidad fue leve y principalmente hematológica (211). Un estudio retrospectivo de 39 pacientes reportó que bendamustina es efectivo y bien tolerado en pacientes con MM con enfermedad avanzada o en progresión, alcanzando una TRG de 36% (212).

54. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP), como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los pacientes con enfermedad agresiva puede necesitar combinaciones con múltiples agentes como por ejemplo DCEP, este esquema fue evaluado en 12 pacientes con MM en recaída o refractario como tercera línea de tratamiento. 7/12 pacientes recibieron 2 o más líneas de tratamiento previo y uno de ellos tuvo AUTO-TPH. El tratamiento fue bien tolerado, sin mayores efectos adversos, excepto por la mielotoxicidad grado 3-4 de corta duración. Las respuestas fueron evaluadas posterior al segundo ciclo de tratamiento. 2/12 lograron RC, 5/12 RP, mientras que 5/12 no alcanzaron respuesta. la TRG fue de 58.3% con una mediana de duración de la respuesta en 9 meses (rango de 4-36), 4 pacientes tuvieron movilización de CPH y TPH satisfactorio (213).

55. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y

etopósido (DT-PACE) con o sin bortezomib (BTD-PACE), como opción una de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: DT-PACE ha sido evaluado como régimen de rescate en pacientes con MM agresivo o leucemia de células plasmáticas resistente a terapias convencionales. Se evaluaron 75 pacientes de 3 centros diferentes (16 pacientes tuvieron leucemia de células plasmáticas y 3 tuvieron compromiso leptomeníngeo). La mediana de regímenes previos fue 3 (1-12) y tuvieron AUTO-TPH previo el 33%. La TRG fue 49% (RPMB 16%, RP 33%) y EE 36%. La mediana de SLP fue 5.5 meses, SG 14 meses. 35 pacientes llegaron a TPH o ensayo clínico, este grupo de pacientes la mediana de SLP fue de 13.4 meses y SG 20.5 meses. Por lo que, DT-PACE es una terapia de rescate efectiva en pacientes multitratados (214).

Así también, BTD-PACE fue evaluado en 16 pacientes con MM refractario, todos los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo, la mediana de tratamientos previos fue 3 (rango de 1-6) y tuvieron AUTO-TPH 38%. La TRG fue 63% (RPMB 7%, RP 56%) y EE 12%. la mediana de SLP fue de 7 meses. La tasa de neutropenia grado 3-4 fue 56% y neutropenia febril 56%. La toxicidad no hematológica más frecuente fueron las alteraciones metabólicas, las cuales fueron fácilmente corregidas.

56. En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento **se sugiere** altas dosis de ciclofosfamida, como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: el estudio de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estudio el tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida en pacientes con mieloma de pobre pronóstico, con enfermedad refractaria. La tasa de respuesta objetiva global fue de 43% (29% en pacientes con enfermedad refractaria) (215).

Otro estudio en pacientes con MM refractarios, se les administró Ciclofosfamida 1.2 g/m², día 1-3 cada 21 días por 4 ciclos y dexametasona 40 mg semanal. 18 pacientes fueron incluidos en el estudio con una mediana de edad de 61 años (rango 44-71 años), la mediana de líneas previas recibidas fue 4 (rango de 2-5). la mediana de seguimiento fue de 10 meses. La TRG fue 55%, 3 pacientes (15%) alcanzaron RC. 12 pacientes (67%) recibieron terapias adicionales luego de lograr enfermedad estable. La mediana de SLP fue de 6 meses y la SG fue 12 meses. los eventos adversos fueron exclusivamente hematológicos (14 de 18 pacientes experimentaron neutropenia grado 4). No se evidenció mortalidad relacionada al tratamiento (216).

Por otro lado, señalamos que los esquemas de tratamiento con drogas no comercializadas en el país (sin registro en la DIGEMID) no fueron incluidas dentro de las recomendaciones (Carfilzomib, panobinostat, elotuzumab, etc).

G. Terapia coadyuvante o de soporte.

La terapia coadyuvante o de soporte forma parte importante del arsenal terapéutico en el paciente con MM. Esta terapia tiene como objetivos reducir las complicaciones de la enfermedad per se (ejemplo, enfermedad ósea, hipercalcemia, hiperviscosidad, anemia, infecciones, etcétera), así como reducir los efectos adversos de los fármacos o terapias empleadas en el tratamiento del MM (ejemplo, profilaxis antibiótica, viral y antifúngica).

i. Enfermedad ósea

57. En pacientes con mieloma múltiple con enfermedad activa **se recomienda** terapia con bifosfonatos. **(Categoría 1, NCCN) (Grado 1A, EMNG) (Categoría 1A, BSH) (Fuerte a favor)**

58. En pacientes con mieloma múltiple sintomático sin enfermedad ósea evidente por radiografía convencional **se sugiere** terapia con ácido zoledrónico. **(Grado 1B, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un gran ensayo aleatorizado, doble ciego ha demostrado que el uso mensual de pamidronato EV, puede disminuir el dolor y las complicaciones relacionadas con los huesos, mejorar el estado funcional y, sobre todo, preservar la calidad de vida en pacientes con MM estadio III de Durie-Salmon y al menos una lesión lítica (217,218) El ácido zoledrónico tiene beneficios equivalentes (219). En un metaanálisis (220), el uso de bisfosfonatos en pacientes con MM reduce las fracturas vertebrales patológicas, los eventos óseos relacionados y el dolor. Suponiendo un riesgo inicial de 20% a 50% para la fractura vertebral sin tratamiento, entre 8 y 20 pacientes con MM deben tratarse para prevenir fracturas vertebrales en un paciente. Suponiendo un riesgo inicial de 31% a 76% para la mejoría del dolor sin tratamiento, entre 5 y 13 pacientes con MM deben tratarse para reducir el dolor en un paciente. Con un riesgo inicial de 35% a 86% para eventos óseos relacionados sin tratamiento, entre 6 y 15 pacientes con MM deben tratarse para prevenir eventos óseos relacionados en un paciente. En general, no hubo efectos adversos significativos asociados con la administración de bifosfonatos identificados en los estudios randomizados incluidos. No se encontraron pruebas de superioridad de ningún aminobifosfonato específico (zoledronato, pamidronato o ibandronato) o no aminobifosfonato (etidronato o clodronato) para ningún resultado. Sin embargo, el zoledronato parece ser mejor que el placebo y el etidronato para mejorar la SG. Si el zoledronato es superior al pamidronato y otros bisfosfonatos aún no se ha determinado.

59. En pacientes con mieloma múltiple asintomático, **no se recomienda** terapia con bifosfonatos, salvo en caso de fractura vertebral u osteoporosis que no son debido a MM. **(Grado 1A, EMNG) (Débil en contra)**

Resumen de la evidencia: Se ha demostrado que el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el ácido zoledrónico mejoran la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (221,222). Además, una revisión sistemática de ensayos publicados entre 2005 y 2014 confirmó la eficacia de la prevención de la fractura vertebral de varios fármacos, incluidos alendronato, risedronato, ácido zoledrónico e ibandronato, en comparación con placebo (223) El alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico también reducen el riesgo de fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales (224). La dosis de AZ en osteoporosis es 5 mg anual.

60. En todo paciente con mieloma múltiple con enfermedad activa, **no se recomienda**, Denosumab como parte de la terapia en enfermedad ósea. **(Grado C, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Denosumab es un anticuerpo monoclonal contra RANKL (activador del receptor del ligando factor nuclear-kappa B) que se utiliza para el

tratamiento de la osteoporosis y para el tratamiento de metástasis óseas en el contexto de un tumor sólido. En el contexto de MM, un ensayo de fase III con 1776 pacientes con lesiones óseas metastásicas debido a MM o tumores sólidos prostáticos y no prostáticos asignó aleatoriamente terapia al denosumab o al ácido zoledrónico (225). El denosumab y el ácido zoledrónico produjeron tiempos similares al primer evento óseo relacionado y tasas similares de supervivencia para el grupo en general. Sin embargo, un análisis subconjunto post hoc de los 180 pacientes con mieloma múltiple notó una mayor mortalidad entre los asignados a la terapia con denosumab (índice de riesgo 2,26, IC del 95%: 1,13 a 4,50). El hallazgo de supervivencia inferior entre los pacientes con mieloma múltiple tratados con Denosumab llevó a la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. a aprobar el uso de denosumab en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, pero no de mieloma múltiple.

61. En pacientes con mieloma múltiple **se recomienda** realizar un examen dental, previo al inicio de la terapia con bifosfonatos. **(Categoría 2 A, NCCN) (Categoría 1A, BSH) (Grado 2C, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los resultados del estudio realizado por Zervas y cols (226) muestran un riesgo 9.5 veces mayor para el desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula con ácido zoledrónico en comparación con el pamidronato. El estudio MRC Myeloma IX examinó los efectos del ácido zoledrónico versus clodronato (un bifosfonato que actualmente no está aprobado por la FDA) en pacientes con MM que inicia quimioterapia independientemente de la enfermedad ósea. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ácido zoledrónico (n = 981) o ácido clodrónico (n = 979). Se informó que el ácido zoledrónico reduce la mortalidad y mejora significativamente la SLP (227) Los pacientes tratados con clodronato y ácido zoledrónico tuvieron una incidencia similar de insuficiencia renal aguda y eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. El ácido zoledrónico se asoció con tasas más altas de osteonecrosis confirmada de la mandíbula que el ácido clodrónico (227,228) El estudio se volvió a analizar y recientemente informó los resultados de supervivencia. Después de un seguimiento prolongado (mediana, 5,9 años), además de SLP, la SG también mejoró significativamente (52 frente a 46 meses; HR, 0,86; p = 0,01) en comparación con el ácido clodrónico (229). A largo plazo las tasas de osteonecrosis de la mandíbula también fueron mayores con el ácido zoledrónico en comparación con el clodronato (3.7% vs. 0.5%, p = .0001) (229).

62. En pacientes con mieloma EC I o mieloma “smoldering” (asintomático) **no se sugiere** terapia con bifosfonatos. **(Categoría 2A, NCCN) (Categoría 2C, BSH) (Débil en contra)**

Resumen de la evidencia: Un ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico y abierto comparó un año de infusiones mensuales de ácido zoledrónico versus observación sola como el tratamiento inicial de 163 pacientes con MS (230,231). Después de una mediana de seguimiento de 5,4 años, aproximadamente el 45% de los pacientes en cada grupo había progresado a MM sintomático y no hubo diferencia en el tiempo medio de progresión. Se observaron resultados similares en un ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico y abierto que comparó un año de pamidronato versus observación en 177 pacientes con MS (232). La administración de pamidronato no pospuso la progresión a mieloma sintomático, que fue del 63% a los cinco años en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron pamidronato tenían menos probabilidades de tener un evento

relacionado con el esqueleto (lesiones óseas osteolíticas, fracturas patológicas y/o hipercalcemia) en el momento de la progresión.

Los bisfosfonatos no han demostrado ser beneficiosos para pacientes con gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), plasmocitoma solitario o mieloma “smoldering” (asintomático) (MS). Los bisfosfonatos deben usarse en estos pacientes solo si tienen otra indicación para su uso, como osteoporosis u osteopenia en los estudios de densidad mineral ósea, a las dosis utilizadas para osteoporosis.

63. En pacientes con mieloma múltiple que cursen con dolor óseo no controlado, riesgo de fractura patológica o de compresión medular, **se recomienda** radioterapia 8 Gy en 1 sola fracción o 10 - 30 Gy en 2 a 3 fracciones. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Existen datos limitados sobre la dosis ideal de radiación paliativa para las lesiones óseas. Un estudio retrospectivo de una sola institución de 101 pacientes a los que se les administró radiación paliativa a 306 sitios óseos sintomáticos informó alivio al menos parcial de los síntomas en el 98% de los sitios que recibieron 10 o más Gy de radiación sin demostrar dosis respuesta (233). Una minoría de sitios tuvo control completo de los síntomas (26%). Se deben usar campos limitados para reducir el efecto de la irradiación en la médula ósea. Las dosis de radiación administradas no deben impedir la recolección de células madre en candidatos potenciales para terapia de dosis altas y trasplante de precursores hematopoyéticos.

64. En pacientes con mieloma múltiple que cursen con fractura patológica en huesos largos, compresión medular secundaria a lesión ósea o inestabilidad de columna vertebral, **se recomienda** una evaluación por el servicio de ortopedia y traumatología. **(Categoría 2 A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Se debe obtener una consulta ortopédica para las fracturas inminentes en los huesos que soportan peso, compresión ósea de la médula espinal o en inestabilidad de la columna vertebral. Las fracturas patológicas o las fracturas inminentes de huesos largos requieren estabilización con una barra intramedular. Aunque la decisión de estabilizar las lesiones líticas es realizada por un cirujano ortopédico y depende en parte de la ubicación de las lesiones, una regla general es que, si hay un 50% o más de destrucción del espesor del hueso cortical, se requiere una fijación quirúrgica.

65. En pacientes con mieloma múltiple que cursen con fractura vertebral sintomática por mecanismo de compresión, **se recomienda** vertebroplastia o cifoplastia. **(Categoría 2 A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Las fracturas vertebrales pueden beneficiarse de la inyección intralesional de un cemento de metacrilato de metilo con cifoplastia o vertebroplastia. Un ensayo internacional, no ciego, asignó al azar un tratamiento con cifoplastia versus tratamiento no quirúrgico en 134 pacientes con cáncer (37% con mieloma) y fracturas dolorosas por compresión del cuerpo vertebral (234). En un análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis), la cifoplastia produjo una disminución en la medición de la discapacidad específica de la espalda en un mes.

Además, la cifoplastia se asoció con un porcentaje significativamente menor de pacientes que requieren andadores (46 contra 25%), aparatos ortopédicos (22 contra 2%), reposo en cama (46 versus 23%) y medicamentos de cualquier tipo (82 contra 52%).

En un estudio prospectivo e no controlado, se realizaron 55 procedimientos de cifoplastia consecutivos en 18 pacientes con fracturas de compresión osteolíticas de cuerpo vertebral por mieloma (234,235). Se observaron mejoras significativas en el dolor, la función física, la vitalidad y el funcionamiento social. El alivio del dolor se observó en 80%. En promedio, el 34% de la altura del cuerpo vertebral perdida en el momento de la fractura se restableció con este procedimiento, sin mayores complicaciones.

Otro informe evaluó cifoplastia y vertebroplastia en un grupo consecutivo de 21 pacientes con mieloma y 35 con otras neoplasias malignas primarias, todas las cuales sufrieron dolor espinal intratable secundario a fracturas de cuerpo vertebral (236). Se logró un alivio marcado o completo del dolor en el 84%; el dolor de ningún paciente empeoró y no hubo muertes ni complicaciones relacionadas con el procedimiento. Las reducciones en las puntuaciones de dolor se mantuvieron significativas hasta un año después de los procedimientos. El porcentaje medio de la altura restaurada del cuerpo vertebral después de la cifoplastia fue del $42 \pm 21\%$.

ii. Hipercalcemia

66. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia leve (calcio corregido 2.6 - 2.9 mmol/l) **se recomienda** hidratación oral y/o endovenosa de fluidos. **(Grado 1A, BSH) (Fuerte a favor)**

67. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia moderada a severa (calcio corregido > 2.9 mmol/l) **se recomienda** hidratación endovenosa de fluidos y furosemida si es necesario. **(Grado 1B, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Independientemente del nivel de hipercalcemia se requiere hidratación vía oral o endovenosa para asegurar un adecuado flujo urinario. La adición de furosemida en pacientes con hipercalcemia moderada a severa se debe considerar para evitar la sobrecarga de volumen y promover la excreción urinaria de calcio.

68. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hipercalcemia **se recomienda** hidratación, bifosfonatos (de preferencia ácido zoledrónico), denosumab, corticoides y/o calcitonina. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Se realizaron dos ensayos idénticos (219), concurrentes, paralelos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y de doble simulación para comparar la eficacia y la seguridad del ácido zoledrónico y el pamidronato para tratar la hipercalcemia maligna (HCM).

Los pacientes con HCM moderada a grave (calcio sérico corregido [CSC] > o = 3.00 mmol / L [12.0 mg / dL]) fueron tratados con una dosis única de ácido zoledrónico (4 u 8 mg) a través de una infusión de 5 minutos o pamidronato (90 mg) vía infusión de 2 horas. Ambas dosis de ácido zoledrónico fueron superiores al pamidronato en el tratamiento de HCM. Las tasas de respuesta completas para el día 10 fueron 88.4% (p = .002), 86.7% (p = .015), y 69.7% para ácido zoledrónico 4 mg y 8 mg y pamidronato 90

mg, respectivamente. La normalización del CSC se produjo el día 4 en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico y en solo el 33,3% de los pacientes tratados con pamidronato. La duración media de la respuesta completa favoreció al ácido zoledrónico 4 y 8 mg sobre el pamidronato 90 mg con una respuesta de 32, 43 y 18 días, respectivamente.

Denosumab es una opción para pacientes con hipercalcemia refractaria al ácido zoledrónico (AZ) o en quienes los bisfosfonatos están contraindicados debido a insuficiencia renal grave.

Cada vez hay más informes de casos y series de casos de denosumab para el tratamiento de la hipercalcemia maligna, particularmente en pacientes con hipercalcemia persistente a pesar de los bisfosfonatos (225,237). A diferencia de los bisfosfonatos, no se elimina por el riñón, y como consecuencia, no hay restricción de su uso en pacientes con enfermedad renal crónica, para quienes los bisfosfonatos se usan con precaución o están contraindicados. En los informes de casos de pacientes con mieloma múltiple, hipercalcemia e insuficiencia renal grave (creatinina sérica de 2,5 a 5,7 mg/dl), el denosumab mejoró el calcio sérico en dos a cuatro días y, en un caso, se asoció con una mejoría de la función renal (238,239). Sin embargo, la dosis óptima de denosumab en el contexto de la insuficiencia renal es incierta. En los ensayos de denosumab para la osteoporosis, los pacientes con enfermedad renal crónica tenían un mayor riesgo de hipocalcemia después de la administración de denosumab comparado a los pacientes con función renal normal. En una serie de casos de denosumab para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal, una sola dosis de denosumab (60 mg) en un paciente dio como resultado una hipocalcemia prolongada que requirió la administración de suplementos de calcio por vía endovenosa (EV) (238). Puede ser prudente comenzar con una dosis más baja inicialmente (0.3 mg / kg), con una segunda dosis administrada si el objetivo de calcio no se alcanza dentro de aproximadamente una semana (238). También es prudente medir los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D), ya que los pacientes con deficiencia de vitamina D pueden tener más probabilidades de desarrollar hipocalcemia después de la administración de denosumab. Mientras se esperan los resultados del nivel sérico de 25 (OH) D, se podría considerar reponer con uno o dos días de vitamina D, 50,000 unidades internacionales diarias.

La calcitonina es un agente anti-hipercalcémico eficaz que reduce los niveles séricos de calcio en aproximadamente 2 mg/dl (0,5 mmol/l) en 72 horas (240). La calcitonina reduce los niveles de calcio en la sangre al inhibir los osteoclastos que reabsorben los huesos y, en menor medida, al aumentar la excreción de calcio en la orina (230).

iii. Síndrome de hiperviscosidad

69. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hiperviscosidad sintomática, **se recomienda** plasmaféresis con reemplazo de solución salina. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado A1, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La plasmaféresis alivia rápidamente los síntomas y se debe realizar independientemente del nivel de viscosidad si el paciente es sintomático (241). El síndrome de hiperviscosidad es un trastorno raro pero grave más frecuente en la macroglobulinemia de Waldenström, caracterizado por la producción de moléculas de IgM monoclonales.

Un solo tratamiento de plasmaféresis reduce efectivamente niveles de IgM en un 46% y viscosidad sérica en un 45% en un reciente informe, con una reversión de la retinopatía relacionada con la hiperviscosidad y parámetros hemodinámicos retinianos (242).

La eficacia de la plasmaféresis para mejorar las propiedades del flujo sanguíneo en

pacientes con síndrome de hiperviscosidad se estudió durante 22 tratamientos de plasmaféresis en cuatro pacientes con síndrome de hiperviscosidad (tres con macroglobulinemia Waldenstrom, uno con mieloma múltiple). Inmediatamente antes y después de la plasmaféresis (volumen de intercambio de 3 litros) se determinaron los parámetros siguientes: parámetros hematológicos estándar, proteínas séricas, viscosidad plasmática, viscosidad de la sangre total y velocidad del flujo sanguíneo en capilares ungueales mediante video microscopía. El hematocrito permaneció sin cambios. Las concentraciones de paraproteína se redujeron marcadamente por plasmaféresis (promedio 35%). La viscosidad plasmática disminuyó de 5.0 +/- 3.3 cp a 2.1 +/- 1.0 cp (P: 0.0001, rango normal 1.1 a 1.4 cp). La viscosidad de la sangre entera cambió en consecuencia. La viscosidad plasmática antes de la plasmaféresis (x) determinó la caída de la viscosidad después de la plasmaféresis, de acuerdo con la siguiente regresión: $y = 0.97 - 0.77 x$; $r = 0.962$, P: 0.001. La velocidad de flujo de las células sanguíneas capilares espontáneos aumentó de 0.33 +/- 0.14 mm / seg a 0.55 +/- 0.21 mm / seg (P: 0.01) y el cambio en la velocidad de flujo espontáneo (y) se correlacionó con el cambio en la viscosidad del plasma (x): $y = 0.02 - 0.05 x$; $r = 0.833$, n = 7, P: 0.05. La viscosidad plasmática es un determinante principal del flujo sanguíneo capilar y la plasmaféresis es un tratamiento eficaz en la microcirculación anormal causada por el aumento de la viscosidad plasmática.

70. Si el procedimiento de plasmaféresis no está disponible y el paciente cursa con hiperviscosidad sintomática, **se recomienda** venodisección isovolémica con reemplazo de solución salina como medida de mantenimiento. **(Grado A1, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La disección es una técnica de urgencia cuando la plasmaféresis no está disponible. No hay estudios randomizados ni reporte de casos con esta técnica en los pacientes con MM.

iv. Anemia

71. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con anemia sintomática persistente y se les ha descartado deficiencia de hierro, vitamina B12 o hemólisis, **se sugiere** iniciar terapia con eritropoyetina. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1B, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La decisión de utilizar agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) para la anemia en el mieloma múltiple se basa en una serie de factores, incluidos el estadio de la enfermedad, la respuesta al tratamiento anti mieloma, los niveles séricos de eritropoyetina, el costo y las políticas de reembolso. Además, el uso de AEE es un factor de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso en pacientes con mieloma, especialmente en aquellos tratados con talidomida (233,243). En pacientes con mieloma recién diagnosticado, la quimioterapia de inducción con una buena respuesta a la enfermedad generalmente se asocia con una pronta mejora en los niveles de hemoglobina, y es mejor evitar el uso de AEE. Los AEE generalmente se reservan para pacientes que reciben quimioterapia con un nivel de hemoglobina de 10 g/dL o menos (244). La dosis típica es de 40,000 unidades de eritropoyetina una vez a la semana.

Los ensayos aleatorizados controlados con placebo han demostrado que la anemia sintomática durante la fase de meseta del mieloma múltiple a menudo mejora con la

administración de eritropoyetina (EPO) (245). En un ensayo aleatorizado, 145 pacientes con mieloma múltiple y una concentración de hemoglobina <11 g / dL se trataron con 150 unidades / kg de EPO o un volumen coincidente de placebo por vía subcutánea tres veces a la semana durante 12 semanas (246). La dosis se duplicó en la semana cuatro si la respuesta de la hemoglobina era inadecuada. Durante la fase de doble ciego del estudio, los pacientes que recibieron EPO tuvieron una incidencia significativamente menor de transfusión (28 versus 47%) y un aumento mayor en la concentración de hemoglobina (1.8 versus 0.0 g/dL). Durante la porción de la etiqueta abierta del ensayo, los pacientes que inicialmente recibieron placebo que cambiaron a EPO tuvieron un aumento en el promedio de la concentración de hemoglobina de 2.4 g / dL.

72. En pacientes con mieloma múltiple y deficiencia de hierro durante el tratamiento con eritropoyetina, **se recomienda** tratar con hierro endovenoso. **(Grado 1A, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio de Auerbach et al. fue el primer estudio que investigó el papel del hierro EV en la anemia por cáncer (247) En este estudio, los pacientes fueron elegibles si la saturación de transferrina era inferior a 19% y la ferritina sérica ≤ 450 ng / ml; sin embargo, la falta de un límite inferior específico para la ferritina sérica podría haber resultado en la inclusión de un verdadero déficit de hierro en los pacientes. El estudio de Hedenus et al. fue el único que usó como criterio de inclusión, la tinción de hierro en la médula ósea evitando así el reclutamiento de verdaderos pacientes con deficiencia de hierro (248) Pedrazzoli et al. utilizaron criterios de eritropoyesis hierro - restringido más estrictos, es decir, saturación de transferrina > 20% y ferritina sérica > 100 ng / mL. Sin embargo, teniendo en cuenta que la ferritina sérica es una proteína de fase aguda, los límites aplicados no pueden considerarse como absolutamente confiable, principalmente en la ausencia de información sobre las reservas de hierro de la médula ósea. A pesar de sus limitaciones, los estudios demostraron que la respuesta a la anemia mejora con la adición de hierro EV al tratamiento de AEE, probablemente lo que resulta en la reducción de la dosis requerida de AEE (248).

v. Infecciones

73. En pacientes con mieloma múltiple que cursan con infección recurrente que amenaza la vida e hipogammaglobulinemia, **se sugiere** iniciar terapia con inmunoglobulina endovenosa. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 2C, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: En un estudio de mortalidad dentro de los 60 días del diagnóstico en pacientes con mieloma que ingresaron en los ensayos del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, reportó una incidencia de muerte temprana del 10%, y dentro de las causa más frecuentes, la infección bacteriana fue la principal con 50% (249).

Un estudio randomizado (250) controlado con placebo vs IgEV mensual administrado a 82 pacientes con MM por un año (con 22 retirados debido a la reacción) concluyó que la IgEV protege contra infecciones potencialmente mortales y reduce significativamente el riesgo de infecciones recurrentes. El mayor beneficio se observó en personas que tuvieron una respuesta deficiente a la vacuna antineumocócica.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyética [60 ensayos (> 4000 pacientes)] informó un aumento del

riesgo de enfermedad venooclusiva sin beneficio de supervivencia, particularmente en estudios realizados desde el año 2000. Los autores concluyeron que la profilaxis de rutina con IgEV no está respaldado, pero sugieren que su uso puede considerarse en pacientes con trastorno linfoproliferativo con hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes, para la reducción de infecciones clínicamente documentadas.

74. En pacientes con mieloma múltiple en remisión, **se sugiere** vacuna conjugada neumocócica seguido de vacuna neumocócica polisacárida al año siguiente, con refuerzo de esta última a los 10 años solo si el paciente tiene ≤ 60 años. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1C, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La evidencia de la eficacia de la vacuna antineumocócica se extrapola de la vacuna antiinfluenza. La respuesta de los anticuerpos anti influenza está reducida en los pacientes con MM, aunque un individuo puede tener una respuesta subóptima y obtener aún un beneficio (251,252). La eficacia global de la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) es del 50% al 70% para prevenir la bacteriemia neumocócica en la población adulta (253), pero falla en la prevención de la neumonía no bacteriémica u otitis media. La respuesta de anticuerpos a la vacunación antineumocócica puede ser subóptima y se debe administrar un refuerzo de la vacuna neumocócica polisacárida a los 10 años en los pacientes ≤ 60 años.

75. En pacientes con mieloma múltiple que reciban un régimen de tratamiento, que contenga dexametasona a dosis altas, **se sugiere** profilaxis anti-infecciosa, contra pneumocystis jiroveci, herpes y hongos. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La decisión de administrar antibióticos profilácticos al menos en los primeros meses del tratamiento inicial se basa en el alto riesgo de infecciones en este entorno, así como en los resultados de un pequeño ensayo prospectivo aleatorizado de 54 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente donde se asignó al azar el tratamiento con TMP-SMX (160/800 mg VO BID) o placebo durante los primeros dos meses de quimioterapia de inducción, que generalmente incluía melfalán y prednisona (45). En comparación con los pacientes asignados a observación, los pacientes asignados a TMP/SMX tuvieron significativamente menos infecciones bacterianas (11 frente a 2 pacientes) e infecciones graves (8 frente a 1 paciente) en los primeros tres meses. La necesidad de antibióticos profilácticos en el contexto de otras terapias de mieloma (ejemplo, talidomida, lenalidomida) es menos clara.

76. En pacientes con mieloma múltiple **no se sugiere** profilaxis antibiótica. **(Grado 2C, BSH) (Débil en contra)**

Resumen de la evidencia: Los pacientes con MM tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, particularmente infecciones por estreptococos y estafilococos. Este estudio evaluó el impacto de los antibióticos profilácticos sobre la incidencia de infecciones bacterianas graves (IBG) durante los primeros 2 meses de tratamiento en pacientes con MM recientemente diagnosticado. Los pacientes con MM que reciben quimioterapia inicial se aleatorizaron en una base 1: 1: 1 a ciprofloxacina

diaria (C; 500 mg dos veces al día), trimetoprim-sulfametoxazol (T; dos veces al día) u observación (O) y se evaluaron para IBG durante los primeros 2 meses de tratamiento. 212 pacientes con MM fueron aleatorizados a C (n = 69), T (n = 76) u O (n = 67). La incidencia de IBG fue comparable entre los grupos: C = 12.5%, T = 6.8% y O = 15.9%; P = 0.218. Además, cualquier infección durante los primeros 2 meses también fue comparable (20% frente a 23% frente a 22%, respectivamente, p = 0,954). Demostrando que los antibióticos profilácticos no disminuyeron la incidencia de IBG (\geq grado 3) dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Se llegó a la conclusión de que el uso habitual de antibióticos profilácticos no debe ser obligatorio para los pacientes que reciben quimioterapia de inducción.

77. En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con inhibidores de proteosoma o daratumumab, **se recomienda** profilaxis para herpes zoster. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El tratamiento con bortezomib se ha asociado con una incidencia de herpes zoster (254,255). Esto se ha demostrado en un análisis retrospectivo de 282 pacientes tratados con bortezomib y un análisis de subconjuntos post hoc de pacientes en el ensayo APEX prospectivo aleatorizado de fase III de bortezomib vs dexametasona en la enfermedad recurrente o refractaria. Como ejemplo, el análisis de subconjuntos post hoc con 663 pacientes incluidos en el ensayo APEX encontró que los pacientes tratados con bortezomib tenían una incidencia significativamente mayor de herpes zoster en comparación con los pacientes que recibían dosis altas de dexametasona (13 vs 5%, respectivamente) (256). La mayoría de estas reactivaciones del herpes zóster fueron clínicamente leves. Los estudios retrospectivos sugieren que la profilaxis antiviral puede abrogar, al menos parcialmente, este aumento del riesgo (256,257). Entonces, a todos los pacientes que reciben bortezomib, se debe administrar profilaxis antiviral (ejemplo, Aciclovir 400 mg dos veces al día o valaciclovir 500 mg una vez al día) debido al mayor riesgo de herpes zoster (reactivación de la varicela zóster) con este agente.

Se indicó profilaxis para la reactivación del virus Herpes Zoster en algunos ensayos clínicos de Daratumumab. En estudios de monoterapia, el herpes zoster se informó en el 3% de los pacientes. En los ensayos randomizados controlados con terapia de combinación, la reactivación del herpes zoster fue del 2% en cada uno de los grupos Daratumumab, lenalidomida y dexametasona a dosis baja vs lenalidomida y dexametasona a dosis baja, respectivamente, en 5% versus 3% en Daratumumab, Bortezomib y Dexametasona vs Bortezomib y Dexametasona, respectivamente y en el 2% de los pacientes que reciben Daratumumab, Pomalidomida y Dexametasona (258).

78. En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con trasplante de células progenitoras de tipo alogénico o autólogo y con serología positiva para virus de la varicela zoster, **se recomienda** profilaxis. **(Grado 1C, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La profilaxis con virus varicela zoster (VVZ) después de un TCH alogénico ha demostrado ser eficaz en pacientes con seropositividad al VVZ en al menos dos ensayos aleatorizados (259,260). En un ensayo de 77 receptores alogénicos de TCH fueron asignados aleatoriamente para recibir aciclovir oral (800 mg dos veces al día) o placebo administrado de uno a dos meses hasta un año después del trasplante (259). El aciclovir redujo significativamente las infecciones por VVZ al año (cociente de riesgo 0.16, IC 95% 0.04-0.74), pero no redujo la mortalidad. No hubo diferencias entre los grupos en las respuestas de células T auxiliares específicas de VVZ, lo que indica

que la profilaxis antiviral no impide el desarrollo de respuestas inmunes protectoras. La enfermedad de VVZ después del estudio se produjo principalmente en pacientes con necesidad continua de inmunosupresión sistémica, lo que sugiere que la continuación de la profilaxis más allá de un año podría ser beneficiosa en dichos pacientes.

El beneficio potencial de un curso más prolongado de profilaxis con VVZ se abordó en un estudio retrospectivo basado en la población de tres cohortes secuenciales de 2635 pacientes seropositivos con VVZ sometidos a TCH alogénico o autólogo (261). La primera cohorte recibió aciclovir desde el día del trasplante hasta el injerto, la segunda cohorte recibió aciclovir o valaciclovir durante un año y la tercera cohorte recibió aciclovir o valaciclovir durante un año o durante seis meses después de que se suspendieron los fármacos inmunosupresores, lo que fuera más prolongado. De acuerdo con los hallazgos de los ensayos aleatorizados, la profilaxis durante un año o más redujo significativamente la enfermedad por VVZ en comparación con la profilaxis solo hasta el injerto (8,8 frente al 25% en receptores de TCH alogénicos, 8,2 frente al 22% en receptores autólogos de TCH). La magnitud del beneficio después de un año de profilaxis se prolongó hasta después de la interrupción del fármaco en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis solo hasta el injerto. Por lo tanto, no hubo evidencia de enfermedad de VVZ de rebote. La continuación de la profilaxis después de un año en los receptores alogénicos de TCH que permanecieron con terapia inmunosupresora condujo a una reducción adicional de la enfermedad de VVZ en comparación con la profilaxis durante un año (4,5 frente a 8,8%). La administración de profilaxis durante un año condujo a una mejora significativa en la supervivencia global en receptores de TCH alogénicos y autólogos (razón de riesgo ajustada 0,8 en receptores alogénicos de HCT en comparación con la profilaxis solo mediante injerto). En comparación con un año de profilaxis, el uso de profilaxis durante más de un año no afectó significativamente la mortalidad general o la mortalidad sin recaída.

Este estudio confirma el beneficio de la profilaxis con VVZ en pacientes con seropositividad al VVZ durante al menos un año después del TCH en receptores alogénicos y autólogos.

vi. Disfunción renal

79. En pacientes con mieloma múltiple con creatinina sérica estable **se recomienda** evaluar la función renal con CKD - EPI (de preferencia) o MDRD. **(Grado A, IMWG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La definición de insuficiencia renal (IR), según los nuevos criterios de IMWG para MM sintomático, se basa en Crs elevada (>2 mg/dL) o reducción del aclaramiento de creatinina (CICr; < 40 ml / min), que debe ser resultado del mieloma (13). Para la evaluación de CICr, eGFR como evaluación ya sea por la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) o la ecuación de la Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) parece dar resultados precisos que están cerca a los obtenidos con la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) basada en inulina en casos de Crs estable (262,263).

CKD-EPI parece reflejar con mayor precisión la TFG que MDRD, principalmente en niveles más altos de TFG (262). Las dos ecuaciones fueron evaluadas en 1.937 pacientes recién diagnosticados de MM: 9.7%, fueron asignados en diferentes etapas de enfermedad renal crónica por los dos métodos, principalmente porque CKD-EPI resultó en menor TFG(262,264). El grupo CKD-EPI también sugirió que una ecuación basada tanto en Crs como en cistatina-C (CysC), que también refleja la carga tumoral, es más preciso que otras fórmulas de TFG (265). Sin embargo, CysC no está disponible en todos los centros; por lo tanto, estudios más grandes con análisis de costo efectividad son necesarios antes de recomendar el uso más amplio de este método.

80. En pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal **se sugiere** hidratación y evitar uso de agentes nefrotóxicos como AINES, antibióticos aminoglucósidos, furosemida y medios de contraste. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado A, IMWG) (Grado 1A, BSH) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La hidratación es una de las medidas iniciales a realizar en el paciente con MM, con un volumen de 2 a 3 L/día.

La vasoconstricción, como resultado de la hipercalcemia y la disminución del flujo sanguíneo de los riñones, como resultado del uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o aminoglucósidos, también puede dañar los riñones (266). Los AINES se usan ampliamente en pacientes con MM para reducir el dolor óseo. Básicamente bloquean la producción de prostaglandinas (PG), que actúan como hormona vasodilatadora, a través de la inhibición de las actividades enzimáticas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), lo que produce vasoconstricción renal y una reducción en el flujo sanguíneo renal y TFG. El bloqueo de las PG también conduce a la retención de sodio y agua por la inhibición de la reabsorción de cloruro y la hormona antidiurética (HAD). La hipoxia medular es una consecuencia importante del uso de los AINES, ya que la PGE2 es un factor principal en la coincidencia del suministro y la demanda de oxígeno medular. En ese sentido, se considera que la necrosis papilar es causada por la hipoxia medular crítica determinada por los AINES.

La furosemida promueve la obstrucción intraglomerular al aumentar la concentración de cloruro de sodio en la nefrona distal. Un estudio publicado en 1992, demostró que la furosemida acelera de manera concentración - dependiente, la formación de cilindros y la posterior obstrucción de las nefronas profundizadas in vivo con la proteína de Bence Jones (267).

Los pacientes con MM a menudo tienen un mayor riesgo de nefropatía inducida por medio contraste (NIMC) (268,269). Dentro de los posibles mecanismos se incluye la precipitación de las proteínas Bence Jones y Tamm Horsfall por el medio de contraste (270,271). Sin embargo, la mayoría de veces el riesgo probablemente esté relacionado con la insuficiencia renal subyacente y / o por deshidratación.

81. En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento crónico con bifosfonatos **se recomienda** monitoreo de la función renal. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Grado 1A, EMNG) (Fuerte a favor).**

Resumen de la evidencia: En pacientes tratados con bifosfonatos a dosis y tasas de infusión recomendadas, se observó un aumento en la creatinina sérica en <10% de los casos, aunque la toxicidad renal grave fue rara (272), como lo confirmaron los datos a largo plazo en los ensayos clínicos (273,274). Sin embargo, incluso si son poco frecuentes, los estudios preclínicos in vivo mostraron nefrotoxicidad de los bifosfonatos (275) y se describieron casos de insuficiencia renal en pacientes con MM. El mecanismo de toxicidad parece ser diferente para los diferentes tipos de bifosfonatos y algunos son más nefrotóxicos que otros(275). Un estudio retrospectivo en 84 pacientes afectados por MM y tratados con bifosfonatos mostró un mejor perfil renal para Ibandronato que para AZ (276), lo que se confirmó en otros estudios (277). Los riñones son particularmente sensibles a los bifosfonatos, siendo responsables del 40% de la excreción de los bifosfonatos a través de la filtración glomerular y la excreción tubular activa. La nefrotoxicidad está relacionada con la dosis, el tiempo de infusión y la concentración plasmática máxima, que afecta la concentración intracelular del bifosfonato. Además, los bifosfonatos con una semivida larga en el tejido renal, como AZ (278,279), pueden acumularse potencialmente en el tejido renal, contribuyendo al

daño renal. Las biopsias renales de los pacientes tratados con Pamidronato mostraron una glomeruloesclerosis segmentaria y colapsada (278,279), mientras que el AZ induce con mayor frecuencia una necrosis tubular aguda con degeneración tubular celular, pérdida de borde en cepillo y apoptosis.

82. En pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal severa (ClCr < 30ml/min) **no se recomienda** pamidronato, ni ácido zoledrónico. **(Grado A, IMWG) (Grado 1A, EMNG) (Fuerte en contra)**

Resumen de la evidencia: El ClCr se calcula a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de CockcroftGault. No se recomienda AZ en los pacientes que presenten insuficiencia renal grave, definida para esta población como CLcr <30 ml / min, antes del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos con Zometa, se excluyeron los pacientes con creatinina sérica > 265 µmol / l ó > 3,0 mg / dl.

83. En pacientes con mieloma múltiple e indicación de hemodiálisis **se recomienda** asociar la terapia anti mieloma. **(Grado B, IMWG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los criterios establecidos de inicio de diálisis incluyen la presencia de uno o más de los siguientes: signos (pericarditis, pleuritis o encefalopatía) o síntomas de uremia (astenia, anorexia, náuseas, prurito), hipervolemia o HTA resistentes al tratamiento médico, deterioro progresivo del estado nutricional, hiperpotasemia no controlada con tratamiento médico o acidosis metabólica grave. Un inicio de diálisis más precoz no se asocia a una mayor supervivencia o a una reducción de la morbilidad, por lo que su indicación se basará en criterios clínicos, lo que ocurre generalmente cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) está entre 9-6 mL/min/ 1,73 m². En todo caso, se iniciará diálisis si el FGe es ≤ 5 mL/min/ 1,73 m², independientemente de la presencia o no de clínica urémica. La terapia anti mieloma debe iniciarse rápidamente para lograr una rápida reducción de las CLL y maximizar la posibilidad de reversión y respuesta de la IR.

84. En pacientes con mieloma múltiple y elevación constante de creatinina sérica, así como cadenas ligeras **se sugiere** plasmaféresis. **(Categoría 2B, NCCN) (Grado 2C, BSH) (Grado C, IMWG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La alta circulación de las cadenas ligeras de Ig libre, ya sea k o l, son características de nefropatía por mieloma (280). En el mieloma de cadena ligera, la producción excesiva y la entrega luminal de las cadenas pequeñas (22 kD para cadenas k, 44 kD para cadenas l) en exceso de cadenas pesadas conduce a la endocitosis de cadenas ligeras filtradas por las células tubulares proximales, seguidas por el catabolismo intracelular. La filtración excesiva de la cadena ligera satura este mecanismo catabólico, lo que lleva a una cascada inflamatoria intracelular (281). Las pautas recientes de la Sociedad americana de aféresis (ASFA) dan una recomendación grado 2B (recomendación débil) para la nefropatía por mieloma en combinación con quimioterapia, sobre la base de cinco ensayos clínicos aleatorizados, especialmente cuando la carga de la cadena ligera es alta (excreción.10 g / 24 h). Aunque las cadenas ligeras carecen de criterios para las moléculas diana eliminadas de manera efectiva por IPT (ejemplo, localización intravascular de gran peso molecular, baja tasa de rotación), IPT es la forma más eficiente disponible para eliminar rápidamente grandes cantidades de cadenas ligeras (282). IPT, al eliminar las cadenas ligeras circulantes, reduce su

carga de filtración y potencialmente disminuye la injuria renal. Un ensayo clínico reciente indicó que una reducción del 50% de los niveles de cadena ligera libre (alcanzados en aproximadamente dos tercios de los participantes) fue eficaz para revertir la insuficiencia renal mientras mejoraba la supervivencia (282,283)

85. En pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal **se sugiere** biopsia renal si está clínicamente indicado. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado B, IMWG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Si la proteinuria consiste predominantemente en cadenas ligeras, una biopsia renal puede no ser necesaria y la causa de IR puede ser atribuida a nefropatía por MM. Por el contrario, amiloidosis, enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (EDIM), u otra condición subyacente debe ser excluida y una biopsia renal podría considerarse en pacientes con proteinuria no selectiva o albuminuria. En los casos en que se sospecha amiloidosis, una biopsia de grasa subcutánea puede revelar el diagnóstico en aproximadamente el 70% de los pacientes; si la biopsia es negativa, se requiere biopsia renal.

vii. Coagulación y/o Trombosis

Un tercio de los pacientes con MM cursan con trombosis durante el curso de la enfermedad y mayor aún al ser expuestas a terapia inmunomoduladora como talidomida y lenalidomida en combinación con dexametasona (284). El riesgo de trombosis con un solo agente como talidomida o lenalidomida es menor (2-4%) comparado cuando se asocia a corticoides (12 - 26%) (285).

A diferencia de otras neoplasias, el desarrollar trombosis no es un factor de mal pronóstico (286).

86. En pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con terapia inmunomoduladora (ejemplo, talidomida o lenalidomida) **se recomienda** dosis plenas de aspirina (100 mg). **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, BSH) (Grado 1A, EMNG) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Se recomienda el uso de agentes anticoagulantes profilácticos cuando se usan drogas inmunomoduladoras en terapia de combinación durante la inducción (127,287,288).

Un ensayo clínico de fase II (288) evaluó la eficacia de la dosis diaria de aspirina (81 mg por vía oral) para disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes con mieloma múltiple que reciben doxorubicina pegilada, vincristina y dexametasona de frecuencia disminuida, más talidomida (DVd-T). Se inscribieron 105 pacientes, los primeros 35 pacientes experimentaron un aumento en el número de TEV. Los niveles de von Willebrand y la agregación plaquetaria a la ristocetina antes y después del tratamiento con DVd-T aumentaron significativamente, lo que sugiere una fisiopatología que implica interacción plaquetaria-endotelial. Se agregó aspirina al régimen, generando 3 grupos de pacientes: el grupo 1 recibió aspirina desde el inicio del tratamiento DVd-T antes de que comenzara el estudio (58 pacientes), el grupo 2 recibió aspirina después del inicio del tratamiento con DVd-T y después del estudio comenzó (26 pacientes), y el grupo 3 no recibió una dosis baja de aspirina durante el estudio (19 pacientes). El objetivo principal de este estudio fue la incidencia de TEV en forma de

trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Después de una mediana de seguimiento de 24 meses, por intención de tratar, 26 TEV posteriores al tratamiento se produjeron después de una mediana de 90 días, con un 19% en el grupo 1, 15% en el grupo 2 y 58% en el grupo 3. Tras el análisis multivariable de tiempo hasta el evento, el uso de aspirina siguió asociado con un menor riesgo relativo de TEV (cociente de riesgos instantáneos, 0,22; intervalo de confianza, 0,10-0,47; $p < 0,001$).

87. En pacientes con mieloma múltiple y alto riesgo de trombosis, **se recomienda** terapia anticoagulante. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, EMNG) (Grado 1B, BSH) (Fuerte a favor)**

88. En pacientes con mieloma múltiple y tromboembolismo venoso (TEV) a pesar de terapia anticoagulante, **se sugiere** suspender la terapia anti mieloma que condicione TEV. **(Grado 2C, EMNG) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El tratamiento óptimo de la trombosis venosa en pacientes con MM todavía se desconoce. Ambos, los antagonistas de la vitamina K y la Heparina de bajo peso molecular (HBPM) se pueden utilizar para el tratamiento a largo plazo. Basado en hallazgos de grandes estudios sobre TEV asociado a cáncer, recomendamos el uso de dosis terapéuticas de HBPM durante al menos 6 meses (289,290). En estos estudios, el riesgo de TEV recurrente con HBPM se redujo en aproximadamente un 50% en comparación con los antagonistas de la vitamina K. El tratamiento anticoagulante terapéutico debe continuar en caso de enfermedad activa, dado que las complicaciones trombóticas también son observadas después del tratamiento de inducción, así como se debe considerar suspender la terapia anti mieloma de persistir la trombosis pese a un manejo adecuado (291).

vii. Neuropatía periférica

89. En pacientes con mieloma múltiple que desarrollan neuropatía periférica **se recomienda** manejo con agentes neuromoduladores. **(Grado 1A, BSH) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Una vez que la neuropatía periférica está presente, el mejor enfoque, además de la interrupción del medicamento o la modificación de dosis, es tratar de reducir la severidad de los síntomas. Los medicamentos más comúnmente utilizados incluyen: gabapentina o pregabalina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, carbamazepina y analgésicos de tipo opioide (292). La eficacia de estos medicamentos se basa en informes de casos, experiencia, o más a menudo, en estudios en otras indicaciones como la neuropatía diabética dolorosa y neuralgia postherpética, pero no en estudios en neuropatía periférica inducida por Bortezomib o Talidomida.

7.5.3 Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta al tratamiento es realizada en base a los criterios propuestos por la IMWG (293) (Ver Tabla N° 21).

Tabla N° 21: Criterios para la evaluación de la respuesta en Mieloma Múltiple.

Tipo de respuesta	Criterios ¹
Criterios de enfermedad mínima residual, IMWG	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (citometría de flujo Next Generation Flow (NGF) o Next Generation Sequencing (NGS) o ambos) y por imágenes tal como se define debajo, confirmada con un año de diferencia. ² Evaluaciones subsecuentes pueden ser utilizadas para mayor especificación de la duración de la negatividad (por ej. EMR negativa a 5 años, etc.)
EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo Next Generation Flow ⁴ en aspirados de médula ósea usando procedimientos estándares de operación según EuroFlow para la detección de EMR en mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o mayor.
EMR negativa por secuenciación génica	Ausencia de células plasmáticas mediante secuenciación Next Generation Sequencing en aspirado de médula ósea en la cual la presencia de un clon se define como menos de 2 lecturas de secuencia idénticas obtenidas luego de la secuenciación del ADN del aspirado de médula ósea usando un método equivalente validado con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 ⁵ células nucleadas o mayor.
EMR negativa por imágenes	EMR negativa definida por citometría de flujo Next Generation Flow o Next Generation Sequencing y desaparición de cada área de aumento de absorción del marcador encontrado desde la evaluación basal o un PET/CT ³ precedente.
Criterios de respuesta estándar, IMWG⁶	
Respuesta Completa estricta (RCe)	Respuesta completa más normalización de la relación de cadenas ligeras libres ¹⁰ y ausencia de células clonales en la médula ósea mediante inmunohistoquímica ($\kappa/\lambda \leq 4:1$ or $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ respectivamente luego de un conteo de ≥ 100 células plasmáticas) ⁷ o citometría de flujo de 2-4 colores en aspirados de médula ósea. ⁵
Respuesta Completa (RC)	Estudio de inmunofijación negativa en suero y orina, desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos y $\leq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea.
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	Proteína monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis ó reducción $\geq 90\%$ de la proteína monoclonal sérica más un nivel de proteína monoclonal en orina < 100 mg/24h.
Respuesta parcial	Si la proteína monoclonal en suero u orina es medible: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de $\geq 50\%$ de proteína monoclonal sérica, y

<p>(RP)</p>	<p>reducción $\geq 90\%$ de proteína monoclonal en orina de 24 hrs o < 200 mg de proteína monoclonal en orina de 24hrs</p> <p>Si la proteína monoclonal en suero u orina no es medible:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se requiere una disminución de $\geq 50\%$ en la diferencia entre cadenas ligeras libres implicadas y no implicadas. <p>Si la proteína monoclonal en suero u orina no es medible y tampoco lo es las cadenas ligeras libres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de $\geq 50\%$ de células plasmáticas, siempre y cuando la médula ósea haya tenido $\geq 30\%$ de células plasmáticas al diagnóstico. Además del criterio mencionado, en caso de estar presente al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos
<p>Respuesta Mínima (RM)</p>	<p>Reducción $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ de la proteína monoclonal sérica y una reducción entre 50% y 89% de la proteína monoclonal en orina de 24 horas. Además de los criterios mencionados, en caso de estar presente al inicio, también se requiere una reducción de $\geq 50\%$ del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos.</p>
<p>Enfermedad Estable (EE)</p>	<p>No cumple criterios para RC, RPMB, RP o PE. No se recomienda usar como indicador de respuesta. La mejor forma de describir la estabilidad de la enfermedad es proporcionando estimaciones de los tiempos hasta la progresión.</p>
<p>Progresión de Enfermedad (PE)^{8,9}</p>	<p>Uno o más de los siguientes criterios: Aumento de un 25% desde el valor de la menor respuesta en uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proteína monoclonal en suero debe tener un aumento absoluto de $\geq 0.5\text{g/dL}$ - Aumento de la proteína monoclonal en suero $\geq 1\text{g/dL}$, si el menor componente monoclonal fue $\geq 5\text{g/dL}$ - Proteína monoclonal urinaria debe tener un aumento absoluto de ≥ 200 mg/24h - En pacientes con niveles de proteína monoclonal en suero y en orina no detectables, la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres implicada y no implicada debe tener un incremento absoluto de >10 mg/dL. - En pacientes con niveles de proteína monoclonal en suero y en orina no detectables y con niveles de cadenas ligeras libres implicada tampoco detectables, el porcentaje de células plasmáticas en médula ósea independientemente del estado basal debe tener un incremento absoluto de $\geq 10\%$ <p>Aparición de una nueva lesión(es), aumento $\geq 50\%$ desde el punto más bajo en la suma de los diámetros perpendiculares (SPD) de más de una lesión, o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro mayor de una lesión previa de >1 cm en ejes cortos.</p> <p>Aumento en $\geq 50\%$ en células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 cel/uL)</p>
<p>Recaída Clínica</p>	<p>La recaída clínica requiere uno o más de: Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB) atribuibles al desorden proliferativo de células plasmáticas subyacente. No se utiliza en cálculos de tiempo de progresión o progresión libre de enfermedad, pero se lista como</p>

	algo que puede ser reportado opcionalmente en la práctica clínica <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o de lesiones óseas. - Incremento definido en el tamaño de plasmocitomas existentes o de lesiones óseas. Un aumento definido se describe como un aumento del 50% (y al menos 1 cm) en mediciones en serie mediante la suma de los productos de entrecruzamiento de diámetro de lesiones medibles. - Hipercalcemia (>11mg/dL) - Disminución en la hemoglobina ≥ 2 g/dL no asociada a la terapia. - Aumento en la creatinina sérica de 2mg/dL o más. - Hiperviscosidad asociadas a la paraproteína sérica
Recaída de una Respuesta completa	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Reaparición de la proteína monoclonal en suero u orina por inmunofijación o electroforesis. - Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea. - Aparición de cualquier otro síntoma de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalcemia, etc)
Recaída de una Enfermedad Mínima Residual negativa	Desarrollo de 5% o más de células plasmáticas en la médula ósea; desarrollo de algún otro signo de progresión (nuevo plasmocitoma, lesión osteolítica o hipercalcemia) Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida del estado de EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por Citometría de Flujo Next Generation Flow o Next Generation Sequencing o en estudios por imágenes positivos para mieloma recurrente) - Reaparición de la proteína monoclonal en suero u orina por inmunofijación o electroforesis. - Desarrollo de $\geq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea. - Aparición de cualquier otro síntoma de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalcemia, etc)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas en cualquier momento antes de la implantación de cualquier nuevo tratamiento. Para EMR no hay necesidad de dos asignaciones consecutivas, pero se recomienda tener la información de EMR luego de cada estadio del tratamiento (por ej. luego de la inducción, HDT/ASCT, consolidación, mantenimiento). Las pruebas de EMR deben iniciarse sólo cuando se sospeche RC. Indicaciones tempranas de ensayos clínicos sugieren que los aspirados de médula ósea para el testeo de EMR por citometría de flujo solo debe realizarse si los ensayos Freelite y Hevylite se han normalizado. La médula ósea solo debe ser investigada dos meses luego de que se llegue a RC para asegurar que la médula ósea tenga el tiempo suficiente para para reflejar un estadio negativo. Todas las categorías de EMR también requieren que no exista evidencia conocida de lesiones óseas nuevas o progresivas si se realizaron estudios radiológicos. No se requieren estudios radiológicos para cumplir con estos requisitos de respuesta salvo el FDG-PET para la EMR. 2. Cuando se reporte EMR negativa sostenida se debe mencionar el método utilizado (por ej. EMR-negativa sostenida por citometría de flujo, EMR-negativa sostenida por secuenciación). 3. Criterios utilizados por Zamagni et al, los cuales, hasta ahora fueron los únicos en 	

mostrar el valor pronóstico de PET/CT en el establecimiento de EMR. Las imágenes deben ser realizadas una vez determinada la EMR negativa por NGF o NGS.

4. La citometría de flujo de médula ósea debe cumplir con las guías de Next-Generation Flow (NGF). El método de referencia NGF es una estrategia que utiliza 8 colores y 2 tubos y ha sido extensamente validado. La estrategia del uso de 2 tubos aumenta la confiabilidad, consistencia y sensibilidad debido a que la adquisición de células se produce en un mayor número. La tecnología de 8 colores está ampliamente disponible globalmente y el método NGF ha sido ya adoptado muchos laboratorios de citometría de flujo alrededor del mundo. La metodología completa de 8 colores es más efectiva cuando se usa una mezcla de anticuerpos liofilizados lo que reduce errores, tiempo y costos. Se recomienda evaluar 5 millones de células. El método de citometría de flujo empleado debe tener una sensibilidad de detección de células plasmáticas de al menos 1 en 10^5 .
5. El ensayo de secuenciación de ADN en médula ósea debe ser realizado utilizando un ensayo como Lymphosight® (Sequentia) debido a que es el único validado actualmente.
6. Para la codificación de RC y MBRP en pacientes en los que la única enfermedad medible se logra con los niveles de cadenas ligeras libres en suero: RC en estos pacientes se indica un cociente cadenas ligeras libres normal de 0.26 a 1.65 además de los criterios de RC listados arriba. MBRP en estos pacientes se requiere una disminución $\geq 90\%$ en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres implicada y no implicada. Todas las categorías de respuesta requieren dos mediciones consecutivas realizadas previo a la institución de cualquier terapia nueva; todas las categorías también requieren evidencia conocida de progresión o nuevas lesiones óseas o plasmocitoma extramedular si los exámenes radiográficos se realizan. Los exámenes radiográficos no son necesarios para satisfacer los requisitos de estas respuestas. Las evaluaciones de médula ósea requieren ser confirmadas. Cada categoría, excepto la enfermedad estable, será considerada no confirmada hasta tanto una prueba confirmatoria sea realizada. La fecha de la prueba inicial es considerada la fecha de la respuesta para la evaluación de los resultados dependiente del tiempo como la duración de la respuesta.
7. Presencia/ausencia de células clonales en inmunohistoquímica está basado en el cociente k/L. Un cociente anormal k/L por inmunohistoquímica requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Un cociente anormal reflejando la presencia de clones anormales sería k/L $>4:1$ o $<1:2$.
8. Inmunofijación positiva aislada en un paciente previamente clasificado en RC no será considerado progresión. Para los fines de cálculo de tiempo de progresión y supervivencia libre de progresión los pacientes EMR negativos deben ser evaluados utilizando los criterios listados arriba para la enfermedad progresiva (EP). Los criterios para recaída desde RC o recaída desde EMR serán usados solo cuando se calcule supervivencia libre de enfermedad.
9. En el caso donde el valor sea considerado un resultado falso según criterio médico (por ejemplo, por un posible error del laboratorio), ese valor no será considerado cuando se determine el valor más bajo.
10. Todas las recomendaciones relacionadas con la utilidad clínica de los niveles de cadenas ligeras libres en suero o cociente de cadenas ligeras libres están basadas en resultados obtenidos con la prueba Freelite.

Fuente: International Working Group Myeloma, IMWG (293).

7.5.4 Esquemas de tratamiento sistémico

A continuación, se describen los esquemas de tratamiento utilizados en los diferentes escenarios de mieloma (Tabla N° 22).

Tabla N° 22: esquemas de tratamiento según escenario, rango de dosis y nivel de evidencia

Escenario	Esquema Siglas	Rango de dosis	NCCN (categoría)	AUNA (GRADE)
Terapia de inducción en candidatos a TPH	BLD	Todos los ciclos: Bortezomib 1-1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/3 semanas (ss). Lenalidomida 15-25 mg/día VO días 1-14, c/ 3 ss. Ciclos del 1-4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12, c/3ss Ciclos del 5-8: Dexametasona 20 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12, c/3ss.	1 (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	BAD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Doxorrubicina 9 mg/m ² EV días 1-4, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días.	1	Débil a favor
	BCD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Ciclofosfamida 300 mg/m ² /dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días.	2A (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	ILD	Ixazomib 4 mg/dosis VO días 1, 8 y 15, c/28 días. Lenalidomida 25 mg/dosis VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días	2B	Débil a favor
	BTD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11 c/3 ss. Talidomida 200 mg/día VO,	1 (usado en ciertos casos)	FUERTE A FAVOR

		todos los días c/3ss. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12 c/3ss		
	BD	Bortezomib 1.3 mg/m2/dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/21 días. Ciclo 1 y 2: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, 9-12 c/3ss Ciclo 3 y 4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4 c/3ss	1 (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	LD	Lenalidomida 25 mg/día VO días 1-21, c/ 28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días.	1 (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	Ld	Lenalidomida 25 mg/día VO días 1-21, c/ 28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1, 8, 15 y 22 c/28 días.	1 (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	BTD- PACE	Bortezomib 1 mg/m2/dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Talidomida 100 mg/dosis VO diario, durante 28 días. Cisplatino 10 mg/m2/dosis EV días 1-4. ciclofosfamida 400 mg/m2/dosis VO días 1-4. Etoposido 40 mg/m2/dosis días 1-4. Doxorrubicina 10 mg/m2/dosis EV, días 1-4.	2A (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	BLD	Todos los ciclos: Bortezomib 1-1.3 mg/m2/dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/3 semanas (ss). Lenalidomida 15-25 mg/día VO días 1-14, c/ 3 ss. Ciclos del 1-4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12, c/3ss Ciclos del 5-8: Dexametasona 20 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12, c/3ss.	1 (esquema preferido)	Débil a favor

Terapia de inducción en No candidatos a TPH	Ld	Lenalidomida 25 mg/día VO días 1-21, c/ 28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días	1 (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	BCD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Ciclofosfamida 300 mg/m ² /dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días.	2A (esquema preferido)	Débil a favor
	ILD	Ixazomib 4 mg/dosis VO días 1, 8 y 15, c/28 días. Lenalidomida 25 mg/dosis VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días	2A	Débil a favor
	BD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/21 días. Ciclo 1 y 2: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, 9-12 c/3ss Ciclo 3 y 4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4 c/3ss	2A (usado en ciertos casos)	FUERTE A FAVOR
Mantenimiento	Lenalidomida	Lenalidomida 10-15 mg/día VO por 21 días c/ 28 días. (Dosis mínima 5 mg/día)	1	FUERTE A FAVOR
	Talidomida	Talidomida 100 mg/día VO diario Dosis mínima: 50 mg	Grado A, ASBMT*	Débil a favor
	Bortezomib	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis sc/2 ss por 2 años o hasta la progresión..	2A	FUERTE A FAVOR
	BLD	Todos los ciclos: Bortezomib 1-1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/3 semanas (ss). Lenalidomida 15-25 mg/día VO días 1-14, c/ 3 ss. Ciclos del 1-4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12,	2A (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR

Terapia en recaída o refractariedad		c/3ss Ciclos del 5-8: Dexametasona 20 mg/dosis VO días 1,2,4,5,8,9,11 y 12, c/3ss.		
	DaBD	Ciclos del 1-3: Daratumumab 16 mg/kg EV días 1,8 y 15 c/3ss Ciclos 4-8: Daratumumab 16 mg/kg EV 1 vez/3ss y 1 vez c/4ss Bortezomib 1.3 mg/m ² días 1,4,8 y 11 de los ciclos 1-8. Dexametasona 20 mg días 1,2,4,5,8,9,11 y 12	1 (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	DaLD	Daratumumab 16 mg/kg EV semanal/ 8 dosis, luego c/2 ss/8 dosis, luego mensual. Lenalidomida 25 mg/día, días 1-2 c/ 28 días dexametasona 40 mg/ dosis VO semanal c/ 28 días	1 (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	ILD	Ixazomib 4 mg/dosis VO días 1, 8 y 15, c/28 días. Lenalidomida 25 mg/dosis VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días	1 (esquema preferido)	FUERTE A FAVOR
	BeBD	Bendamustina 70 mg/m ² EV días 1 y 8, c/28 días. Bortezomib 1.3 mg/m ² SC días 1,4,8 y 11, c/28 días. Dexametasona 20 mg/día VO días 1,2,4,5, 8,9,11 y 12, c/28 días.	2A	Débil a favor
	BeLD	Bendamustina 75 mg/m ² /dosis EV, días 1 y 2, c/28 días. Lenalidomida 10 mg/día VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO semanal, c/28 días.	2A	Débil a favor
	BA(I)D	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Doxorrubicina 9 mg/m ² EV días 1-4, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis	1	Débil a favor

		días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días.		
	BCD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/21 días. Ciclofosfamida 50 mg/día VO todos los días. Dexametasona 20 mg/dosis días 1,2,4,5,8,9,11 y 12.	1	Débil a favor
	CLD	Ciclofosfamida 500 mg VO días 1,8,15 y 21 cada 28 días. Lenalidomida 25 mg/día VO, días 1-21 c/28ss Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4 y 12-15, c/28 días.	1	Débil a favor
	BD	Bortezomib 1.3 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/21 días. Ciclo 1 y 2: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, 9-12 c/3ss Ciclo 3 y 4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4 c/3ss	1	Débil a favor
	Da	Daratumumab 16 mg/kg/dosis semanal EV por 8 ss, luego c/2ss por 8 dosis y luego mensual	2A	Débil a favor
	DaPD	Daratumumab 16 mg/kg/dosis semanal EV por 8 ss, luego c/2ss por 8 dosis y luego mensual. Pomalidomida 4 mg/dosis VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO semanal, c/28 días.	2A	Débil a favor
	ID	Ixazomib 4 mg/dosis días 1,8 y 15 cada 28 días. Dexametasona 20 mg (10 mg si paciente ≥ 75 años) días 1,2,8,9,15,16,22 y 23 cada 28 días.	2A	Débil a favor
	IPD	Ixazomib 3 mg/dosis VO días 1, 8 y 15, c/28 días.	2A	Débil a favor

		Pomalidomida 4 mg/dosis VO días 1-21, c/28 días. Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1,8,15 y 22, c/28 días		
	LD	Lenalidomida 25 mg/día VO días 1-21, c/ 28 días. Ciclo de 1-4: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, 9-12, 17-20, c/28 días. Ciclo 5 en adelante: Dexametasona 40 mg/dosis VO días 1-4, c/28 días.	1	FUERTE A FAVOR
	PCD	Pomalidomida 4 mg/día VO, días 1-21, c/28 días. ciclofosfamida 400 mg/día VO, días 1,8,15, c/28 días. Dexametasona 40 mg/día VO días 1-4, 15-18, c/28 días.	2A	FUERTE A FAVOR
	PD	Pomalidomida 4 mg/día VO durante 21 días c/28 días. o 2 mg/día durante 28 días c/28 días. Dexametasona 40 mg/día VO días 1,8,15 y 22 cada 28 días.	1	FUERTE A FAVOR
	PBD	Pomalidomida 4 mg/día VO, días 1-21, c/28 días. Bortezomib 1-1.3 mg/m ² SC, días 1,8,15 y 22, c/28 días. Dexametasona 40 mg/día VO días 1,8,15 y 22, c/28 días.	2A	Débil a favor
	Be	Bendamustina 100 mg/m ² /dosis EV días 1 y 2, c/28 días (rango de dosis: 60-300 mg/m ²)	2A (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	DCEP	Ciclofosfamida 400 mg/m ² /día EV/VO, días 1-4, c/28 días. Cisplatino 15 mg/m ² /día EV, días 1-4, c/28 días. Etoposido 40 mg/m ² /día EV, días 1-4, c/28 días. Dexametasona 40 mg/día VO días 1-4, c/28 días.	2A (usado en ciertos casos)	Débil a favor

	BTD-PACE	Bortezomib 1 mg/m ² /dosis SC días 1, 4, 8 y 11, c/28 días. Talidomida 100 mg/dosis VO diario, durante 28 días. Cisplatino 10 mg/m ² /dosis EV días 1-4. ciclofosfamida 400 mg/m ² /dosis VO días 1-4. Etoposido 40 mg/m ² /dosis días 1-4. Doxorrubicina 10 mg/m ² /dosis EV, días 1-4.	2A (usado en ciertos casos)	Débil a favor
	HC	Ciclofosfamida 1.2 g/m ² EV día 1 y 3, c/21 días. Dexametasona 40 mg/día VO semanal, c/21 días.	2A (usado en ciertos casos)	Débil a favor

ss: semanas, EV: endovenoso, VO: vía oral, SC: subcutáneo.
*ASBMT: American Society Bone Marrow Transplantation.
Nota: las dosis de las drogas propuestas en cada esquema de tratamiento, han sido tomadas de los estudios citados en la evidencia mostrada en el apartado 7.5.2.

7.5.5 Efectos adversos o colaterales del tratamiento

A continuación, se describe los eventos adversos de los principales esquemas de tratamiento (Tabla N° 23).

Tabla N° 23: Efectos adversos de los Agentes o combinaciones más usados en Mieloma Múltiple

Agentes	Toxicidades	Manejo
Bortezomib/ Lenalidomida/ Dexametasona (111,119)	Neutropenia:15%, G3:8%, G4:2% Linfopenia: 14%, G3:11%, G4:3% Trombocitopenia: 18%, G3: 2%, G4:5% Neuropatía sensorial 80%, G3: 2% Fatiga: 64%, G3: 3% Constipación 61% Edema periférico: 45% Dolor muscular: 44%, G3: 2% Rash: 36%, G3: 2% Diarrea: 35% Nausea: 32% Dolor neuropático: 32%, G3: 3%	Toxicidad hematológica: Recuento de plaquetas <30,000 /mm ³ o ANC < 1000/mm ³ : Interrumpir lenalidomida, reiniciarla a 15 mg/m ² cuando las plaquetas ≥ 30,000 /mm ³ o el ANC ≥ 1000/mm ³ . Por cada conteo subsecuente <30,000 /mm ³ o ANC < 1000/mm ³ : Interrumpir lenalidomida, reiniciarla cuando las plaquetas ≥ 30,000 /mm ³ o el ANC ≥ 1000/mm ³ con una disminución de 5mg/día con respecto a la dosis anterior, considerando que la dosis no debe ser menor de 5 mg/ día. Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral):

	<p>Insomnio 30%, G3: 2% Hiperglicemia: 27%, G3: 2% Mareos: 26%, G3: 3% Disnea: 18% Prurito: 18% Ansiedad: 14%, G3: 2% Resequedad de piel: 14% Visión borrosa: 12%, G3: 2% Hipokalemia: 11%, G3: 5%</p>	<p>Reducir dexametasona a 20 mg/dosis. Toxicidad neurológica por Bortezomib: G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a 1 mg/ m2/ dosis. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver toxicidad y reiniciar con 0.7mg/ m2/dosis. G4: Discontinuar droga. Ajuste de dosis de Lenalidomida en Compromiso Renal: CrCl 30-60 mL/min: Lenalidomida 10 mg/día. CrCl < 30 mL/min: Lenalidomida 15 mg cada 48 h. CrCl < 30 mL/min en diálisis: Lenalidomida 5 mg/día.</p>
<p>Bortezomib/ Talidomida/ Dexametasona (111,119)</p>	<p>Constipación: 42%, G3-4:4% Neuropatía periférica: 34%, G3-4:10% Rash: 28%, G3-4:10% Fiebre:12%, G3-4: 1% Edema periférico: 11%, G3-4:1% Eventos GI: 19%, G3-4:2% Trombosis venosa: G3-4:3% Toxicidad cardiaca: G3-4: 2%</p>	<p>Nivel de Dosis de Bortezomib Nivel de dosis 1: 1.3mg/m2, Nivel de dosis - 1: 1mg/m2, Nivel de dosis - 2: 0.7mg/m2 Nivel de Dosis de Talidomida Nivel de dosis 1: 200 mg día, Nivel de dosis - 1: 100 mg día, Nivel de dosis - 2: 50 mg día Toxicidad hematológica: G4: Suspender terapia hasta ANC > 750/mm³ y plaquetas > 50,000/mm³, luego reanudar terapia a un nivel de dosis menor. Toxicidad No hematológica: G3-4: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G≤2, luego reanudar terapia a un nivel de dosis menor. Toxicidad neurológica por Talidomida: G≥3, Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G≤2, luego reanudar terapia a un nivel de dosis menor. Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducir dexametasona a 20mg/dosis. Toxicidad neurológica por Bortezomib G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a 1 mg/ m2/ dosis. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver toxicidad y reiniciar con 0.7mg/ m2/dosis.</p>

<p>Bortezomib/ Doxorrubicina/ Dexametasona (115)</p>	<p>Anemia: 28%, G3-4:8% Neutropenia: 4%, G3-4:3% Trombocitopenia: 39%, G3-4:10% Fatiga: 27%, G3- 4:4% Síntomas GI: 67%, G3- 4:11% Desórdenes cardiacos: 27%, G3- 4:8% Trombosis: 6%, G3- 4:4% Neuropatía periférica: 37%, G3-4: 24%</p>	<p>Toxicidad hematológica G4 y no hematológica G3: Suspender terapia hasta $G \leq 1$, luego disminuir Bortezomib a 1 mg/m² por dosis y/o reducción del 25% de Doxorrubicina. Toxicidad hematológica G4 y no hematológica G3 en pacientes que recibieron Bortezomib 1mg/m²: Suspender terapia hasta $G \leq 1$, luego disminuir Bortezomib a 0.7 mg/m² por dosis y/o reducción del 25% de Doxorrubicina. Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducir un 20% de dexametasona en G3 y 40% en G4. Toxicidad neurológica por Bortezomib G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a 1mg/ m²/ dosis. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver toxicidad y reiniciar con 0.7mg/ m²/dosis.</p>
<p>Bortezomib/ Ciclofosfamida/ Dexametasona (116)</p>	<p>Anemia: G3 - 4: 12% Neutropenia: G3 - 4: 13% Trombocitopenia: G3 - 4: 25% Hiperglicemia: G3 - 4: 13% Diarrea: G3 - 4: 6% Hipokalemia: G3 - 4: 9% Neuropatía: G3 - 4: 7% Trombosis: 7%</p>	<p>Nivel de Dosis de Ciclofosfamida y Manejo de Toxicidad: Dosis de base: 300 mg/m² día 1,8,15 y 22. Nivel-1: 300 mg/m² día 1,8 y 15. Nivel-2: 300 mg/m² día 1 y 8. Nivel-3: 300 mg/m² día 1. Toxicidad hematológica G3: Reducir a un nivel de dosis. Toxicidad urinaria: Cistitis G1-2: Reducir a un nivel de dosis menor. Cistitis G3-4: Discontinuar ciclofosfamida. Nivel de Dosis de Bortezomib y Manejo de Toxicidad: Dosis de base: 1.3 mg/m² día 1,4,8 y 11. Nivel-1: 1 mg/m² día 1,4,8 y 11. Nivel-2: 0.7 mg/m² día 1,4,8 y 11. Nivel-3: 1.3 mg/m² día 1 y 8. Toxicidad hematológica: Plaquetopenia G3: Reducir a un nivel de dosis menor. Neuropatía G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a un nivel de dosis menor. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver y reiniciar a un nivel de dosis menor.</p>

		<p>G4 discontinuar droga.</p> <p>Nivel de Dosis de Dexametasona y Manejo de Toxicidad: Dosis de base: 40 mg días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20. Nivel-1: 20 mg días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20. Nivel - 2: 20 mg días 1 - 4. Nivel - 3: 10 mg días 1 - 4.</p> <p>Toxicidad no hematológica: Debilidad muscular G2, Síntomas GI G3, hiperglucemia, confusión o alteración del estado de ánimo: Reducir dexametasona a un nivel menor de dosis.</p>
<p>Daratumumab/ Bortezomib/ Dexametasona (180)</p>	<p>Trombocitopenia: 59%, G3-4: 45% Anemia: 26%, G3-4:14% Neutropenia: 18%, G3-4: 13% Neuropatía periférica: 47%, G3-4: 5% Diarrea: 32%, G 3-4: 4% Fatiga: 21%, G3 - 4: 5% Tos: 24% Constipación: 20% Disnea 19%, G3 - 4: 4% Insomnio 17% Edema periférico: 16%, G3-4: 1% Astenia: 9%, G3 - 4: 1%</p>	<p>Toxicidad hematológica: G4: Suspender terapia hasta ANC > 1000/mm³ y plaquetas > 75,000/mm³.</p> <p>Toxicidad No hematológica: G_≥2: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G_≤1.</p> <p>Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducir dexametasona a 20 mg/dosis.</p> <p>Toxicidad neurológica por Bortezomib G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a 1 mg/ m2/ dosis. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver toxicidad y reiniciar con 0.7mg/ m2/dosis. G4: Discontinuar droga.</p>
<p>Daratumumab/ Lenalidomida/ Dexametasona (181)</p>	<p>Neutropenia: 59%, G3-4: 52% Anemia: 31%, G3-4: 12% Trombocitopenia: 27%, G3-4: 13% Diarrea: 43%, G3-4: 5% Fatiga: 35%, G3-4: 6% Constipación: 29%, G3-4: 1% Tos: 29% Espasmos musculares: 26% Nausea: 24%, G3-4: 2% Disnea: 18%, G3-4: 3% Vomitos: 17%, G3-4: 1% Astenia: 16%, G3-4: 3%</p>	<p>Nivel de Dosis de Lenalidomida Dosis de base: 25 mg Nivel - 1: 15 mg Nivel - 2: 10 mg Nivel - 3: 5 mg.</p> <p>Nivel de Dosis de Dexametasona Dosis de base: 40 mg días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20. Nivel-1: 40 mg días 1 - 4 y 15 - 18. Nivel-2: 40 mg días 1 - 4. Nivel-3: 20 mg días 1 - 4.</p> <p>Toxicidad hematológica: Neutropenia G3-4: Interrumpir Lenalidomida, con neutrofilos ≥ 1000/mm³ reiniciarla a 5mg/ día menos de la última dosis considerando que la dosis no debe ser menor de 5 mg/ día</p>

		<p>Toxicidad No hematológica G3-4: Interrumpir Lenalidomida hasta que la toxicidad $G \leq 2$, reiniciarla a 5mg/ día menos de la última dosis considerando que la dosis no debe ser menor de 5 mg/ día.</p> <p>Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducirla a un nivel menor.</p> <p>Ajuste de dosis de Lenalidomida en Compromiso Renal CICr 30-60 mL/min: Lenalidomida 10 mg/ día. CICr<30 mL/min: Lenalidomida 15 mg cada 48 h. CICr<30 mL/min en diálisis: Lenalidomida 5 mg/día.</p>
<p>Ixazomib/ Lenalidomida/ Dexametasona (118)</p>	<p>Anemia: G1-2: 14%, G3-4:3% Neutropenia: G1-2: 9%, G3-4:12% Trombocitopenia: G1-2: 18%, G3-4:8% Desórdenes en piel: G1-2: 38%, G3 - 4: 17% Diarrea: G1-2: 45%, G3-4:6% Náusea: G1-2: 45%, G3-4:5% Fatiga: G1-2: 38%, G3-4:9% Neuropatía periférica: G1-2: 32%, G3-4:6% Vómitos: G1-2: 29%, G3-4:6% Insomnio: G1-2: 25%, G3- 4: 2% Constipación: G 1-2: 25% Mareos: G1-2: 20%, G3-4:2% Edema periférico: G1-2:18%, G3-4: 2%</p>	<p>Toxicidad hematológica G4: Suspender terapia hasta neutrófilos > 1000/mm³ y plaquetas > 75,000/mm³.</p> <p>Toxicidad No hematológica $G \geq 2$: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad $G \leq 1$.</p> <p>Ajuste de dosis de Lenalidomida en Compromiso Renal. CICr 30-60 mL/min: Lenalidomida 10 mg/ día. CICr<30 mL/min: Lenalidomida 15 mg cada 48 h. CICr<30 mL/min en diálisis: Lenalidomida 5 mg diario.</p>
<p>Pomalidomida/ Ciclofosfamid/ Dexametasona (202)</p>	<p>Neutropenia: G1-2:52% G3-4: 51% Anemia: G1-2:27% G3-4: 24% Trombocitopenia: G1-2:33% G3-4: 15% Trombosis/ embolismo G3-4: 6% Fatiga: G1-2:9% G3-4: 12% Hiperglicemia: G1-2:18% G3-4: 6% Hiponatremia G3-4: 6% Neuropatía periférica: G1-2:18% Edema periférico: G1-2:18% Nausea: G1-2:27%</p>	<p>Toxicidad hematológica G4: Suspender terapia hasta neutrofilos > 1000/mm³ y plaquetas > 75,000/mm³.</p> <p>Toxicidad No hematológicas $G \geq 2$: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad $G \leq 1$.</p> <p>Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducir dexametasona a 20mg/dosis.</p> <p>Nivel de Dosis de Ciclofosfamida y Manejo de Toxicidad: Toxicidad hematológica G3: Reducir a un nivel de dosis menor. Toxicidad no hematológica:</p>

	<p>Diarrea: G1-2:27% Constipación: G1-2:18% Debilidad muscular: G1-2:6% Disnea: G1-2:15%</p>	<p>Cistitis G1-2: Reducir a un nivel de dosis menor. Cistitis G3-4: Discontinuar ciclofosfamida.</p>
<p>Bortezomib/ Dexametasona (123)</p>	<p>Anemia: 16%, G3-4:4% Neutropenia: 8%, G3-4:5% Trombocitopenia: 11%, G3-4:3% Trombosis: 5%, G3-4:2% Fatiga: 28.5% Rash: 11.7% Síntomas GI: 26.8% Desórdenes cardiacos: 6% Neumopatía:3.4% Neuropatía periférica G1: 21.3%, G2: 15.5%, G3: 7%</p>	<p>Toxicidad hematológica G4: Suspender terapia hasta neutrófilos > 750 mm³ y plaquetas > 50,000/mm³. Toxicidad No hematológica G3-4: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G≤2 Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducir dexametasona a 20mg/dosis. Toxicidad neurológica por Bortezomib: G1 sin dolor: Observar. G1 con dolor o G2: Reducir a 1 mg/m²/ dosis. G2 con dolor o G3: Suspender droga hasta resolver toxicidad y reiniciar con 0.7mg/m²/dosis. G4: Discontinuar droga.</p>
<p>Lenalidomida/ Dexametasona (294)</p>	<p>Neutropenia: G3 - 4: 41% Anemia: G3 - 4: 13% Trombocitopenia: G3 - 4: 14% Fatiga G3 - 4: 6% Eventos cardiacos G3 - 4: 7% Constipación G3 - 4: 3% Diarrea G3 - 4: 3% Nausea G3 - 4: 3% Rash G3 - 4: 3% Edema periférico: 2% Neuropatía periférica: 2%</p>	<p>Nivel de Dosis de Lenalidomida Dosis de base: 25 mg Nivel-1: 15 mg Nivel-2: 10 mg Nivel-3: 5 mg. Nivel de Dosis de Dexametasona Dosis de base: 40 mg días 1 - 4, 9 - 12 y 17 - 20. Nivel-1: 40 mg días 1 - 4 y 15 - 18. Nivel-2: 40 mg días 1 - 4. Nivel-3: 20 mg días 1 - 4. Toxicidad hematológica: Neutropenia G3-4: Interrumpir Lenalidomida, con neutrófilos ≥ 1000/mm³ reiniciarla a 5mg/ día menos de la última dosis considerando que la dosis no debe ser menor de 5 mg/ día. Toxicidad No hematológica G3-4: Interrumpir Lenalidomida hasta que la toxicidad G≤2, reiniciarla a 5mg/ día menos de la última dosis considerando que la dosis no debe ser menor de 5 mg/día. Toxicidad por Dexametasona (Hiperglicemia, irritabilidad, insomnio, candidiasis oral): Reducirla a un nivel menor.</p>

		<p>Ajuste de dosis de Lenalidomida en Compromiso Renal: CICr 30-60 mL/min: Lenalidomida 10 mg/ día. CICr<30 mL/min: Lenalidomida 15 mg cada 48 h. CICr<30 mL/min en diálisis: Lenalidomida 5 mg/día.</p>
<p>Melfalan (295)</p>	<p>Neutropenia: G3 - 4: 16% Anemia: G3 - 4: 3% Trombocitopenia: G3 - 4: 3% Trombosis/ Embolismo G3 - 4: 12% Neuropatía periférica G3 - 4: 8% Fatiga o somnolencia G3 - 4: 3% Eventos cardiacos G3 - 4: 7% Constipación G3 - 4: 6% Rash G3 - 4: 3%</p>	<p>Nivel de Dosis de Melfalan y Manejo de Toxicidad: Dosis de base: 4 mg/m². Nivel-1: 3 mg/m². Nivel-2: 2 mg/m². Toxicidad hematológica: Toxicidad hematológica G4: Suspender terapia hasta neutrófilos > 750/mm³ y plaquetas > 50,000/mm³, luego reanudar terapia a un nivel de dosis menor. Toxicidad No hematológica G3-4: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G≤2, luego reanudar terapia a un nivel de dosis menor. Si el nadir de neutrófilos ≤ 1000/mm³ o de las plaquetas es ≤ 50,000/mm³: Continuar tratamiento, pero reducir dosis de Melfalan a un nivel menor.</p>
<p>Bendamustina (296)</p>	<p>Anemia: 88%, G3-4: 11% Neutropenia: 75%, G3-4: 43% Trombocitopenia: 77%, G3-4: 11% Fatiga: 9 - 57% Fiebre 24 - 34% Cefalea: 21% Náusea: 20 - 75% Vómitos: 16 - 40% Diarrea: 9 - 37% Constipación: 29% Anorexia: 23% Incremento de bilirrubinas: 34% Disnea: 16% Debilidad muscular: 8 - 11%</p>	<p>Toxicidad hematológica: G4: Suspender terapia hasta neutrófilos > 1000/mm³ y plaquetas > 75,000/mm³, luego reanudar terapia a 50 mg/ m²/ dosis. Toxicidad No hematológica: G≥2: Interrumpir terapia hasta que la toxicidad G≤1. Compromiso Renal: CICr < 40 mL/min: No se recomienda el uso de la droga. Compromiso hepático: transaminasas: 2.5 - 10 veces LSN y Bilirrubina total: 1.5 - 3 veces LSN: No se recomienda el uso de la droga.</p>
<p>G: grado, CICr: aclaramiento de creatinina, LSN: límite superior normal</p>		

7.5.6 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de Mieloma Múltiple están relacionados a los eventos adversos secundarios a la terapia grado 3 ó más (Ver Tabla anterior).

7.5.7 Criterios alta

El manejo multidisciplinario del paciente con Mieloma Múltiple requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión. Por lo que requiere, un seguimiento permanente por un hemato-oncólogo.

7.5.8 Pronóstico

En cuanto al pronóstico, debemos remarcar que el Mieloma Múltiple es altamente variable, y la evaluación clínica es marcadamente heterogénea. Como ya se mencionó en el apartado de evaluación de riesgo, existen parámetros de laboratorio que pueden predecir la heterogeneidad en la sobrevida y pronóstica: beta-2 microglobulina sérica, albúmina, proteína C reactiva y la lactato deshidrogenasa.

El sistema de estadificación internacional clasifica a los pacientes con MM en tres grupos de riesgo, considerando a los pacientes con ISS III los de peor pronóstico (97).

Así también, la citogenética evaluada mediante FISH, es el principal factor pronóstico. Como ya se mencionó, las anormalidades genéticas recurrentes como la t(4;14), la delección(17p) y la t(14;16), son las de peor pronóstico. Las alteraciones en el cromosoma 1, también confiere mal pronóstico (297).

Recientemente, se ha visto que la combinación de FISH y LDH con el ISS, puede asociarse más con la sobrevida libre de progresión y global; representando una mejor evaluación pronóstica (R-ISS) (Ver Tabla N° 18). La mediana de SLP es 66 meses para pacientes con R-ISS I, 42 meses en pacientes R-ISS II y 29 meses R-ISS III. La SG a 5 años fue 82% pacientes con R-ISS I, 62% en pacientes R-ISS II y 40% en R-ISS III (98).

7.5.9 Seguimiento después del tratamiento

Para el seguimiento de los pacientes con Mieloma Múltiple, se debe considerar evaluar el hemograma, el proteinograma electroforético en suero y orina, la medición de las cadenas ligeras en suero, la creatinina y el calcio sérico cada 2 a 3 meses (91).

Los pacientes que dolor óseo, deben contar con evaluación radiológica ósea como rayos X, resonancia magnética nuclear o PET-CT (91).

7.6 Complicaciones

7.6.1 Complicaciones en Mieloma Múltiple

Los pacientes con MM desarrollan complicaciones secundarias a la enfermedad per se al debut o durante el curso de la enfermedad, estos incluyen los eventos óseos relacionados, hipercalcemia, síndrome de hiperviscosidad, anemia,

infecciones, trastornos de coagulación y/o trombosis y disfunción renal. Las complicaciones secundarias al tratamiento se detallan en el apartado 7.5.2.

La importancia en considerar las complicaciones como parte del manejo del paciente con MM, es descrita por el Consejo de investigación médica del Reino Unido, donde se observó una incidencia de muerte temprana del 10%, donde las infecciones (50%) y la disfunción renal (28%) fueron las complicaciones que se asociaron con mayor frecuencia en pacientes con MM recién diagnosticados.

A. Principales complicaciones

A continuación, se describen, las principales complicaciones, sus características y su abordaje general. Las recomendaciones sobre el manejo de estas complicaciones se detallaron dentro del apartado 7.5.2, en el acápite correspondiente a terapia coadyuvante o de soporte.

i. Eventos óseos relacionados (EOR)

Los EOR se observan en aproximadamente el 60% de los pacientes al momento del diagnóstico representando una causa importante de morbimortalidad (298,299). Entre los eventos se incluye el dolor, fractura patológica, hipercalcemia y la compresión medular.

Para prevenir los eventos óseos se debe realizar una actividad física regular con el objetivo de lograr una densidad ósea adecuada, evitando actividades extremas por el riesgo alto de traumatismos. El uso de bifosfonatos es parte clave dentro del manejo al demostrar de forma significativa una reducción de los eventos óseos relacionados (218,300).

- Fractura patológica

Aproximadamente, el 80% de los pacientes con MM experimentan una fractura patológica en el curso de su enfermedad donde el 90% tienen lesiones óseas (301). Además, los pacientes con MM que desarrollan fracturas patológicas tienen un 20% más de riesgo de muerte (302).

Las lesiones óseas en el MM son de tipo lítico debido a la activación del osteoclasto e inhibición del osteoblasto. Los signos y síntomas son dolor de reciente aparición, deformidad y limitación funcional.

Dentro del manejo se debe considerar el control del dolor con terapias farmacológicas e intervenciones no farmacológicas (291). La radioterapia local es efectiva en el control del dolor (303) tal es así que aproximadamente el 70% de los pacientes con MM han recibido RT durante el curso de la enfermedad.

La evaluación por un neurocirujano y/o traumatólogo es mandatoria. Las técnicas quirúrgicas han demostrado eficacia y seguridad en los pacientes, tal es el caso de la vertebroplastia (304) y cifoplastia (45).

- Compresión medular (CM)

Un plasmocitoma extramedular o un fragmento óseo en retropulsión pueden conllevar a un riesgo alto de compresión medular, caracterizado por dolor lumbar moderado a severo, debilidad o parestesias de MMII y disfunción vesical o intestinal.

Dentro de los objetivos del tratamiento se considera controlar el dolor, evitar las complicaciones, así como la preservación y mejora de la función neurológica; es importante entonces la sospecha diagnóstica y el manejo oportuno.

La radioterapia junto al uso de corticoides ha logrado mejorar la función motora en la mitad de los pacientes (305). Sin embargo, esquemas de quimioterapia como Bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona o Bortezomib, lenalidomida y dexametasona han demostrado una rápida mejora de los síntomas en pacientes con disfunción neurológica mínima. El uso de cirugía descompresiva se indica en caso de que la CM sea secundaria a un fragmento óseo en retropulsión o a un déficit neurológico progresivo pese al manejo instaurado.

ii. Hipercalcemia

El exceso de resorción ósea en la enfermedad ósea del mieloma puede provocar una liberación excesiva de calcio en la sangre o hipercalcemia. La hipercalcemia está presente en más del 10% de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico. Los pacientes con hipercalcemia pueden ser asintomáticos o quejarse de una variedad de síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. Además, la hipercalcemia también puede contribuir al desarrollo de insuficiencia renal.

El manejo de la hipercalcemia depende del nivel de calcio sérico, la velocidad de instalación y los síntomas del paciente. En general se debe indicar hidratación con solución salina (2 a 3 L/día) para asegurar un flujo urinario adecuado, dexametasona o prednisona a 1mg/kg/día, bifosfonatos y/o calcitonina en caso de refractariedad a los bifosfonatos. En algunos casos de hipercalcemia severa ($\geq 18\text{mg/dl}$) se debe indicar el uso de hemodiálisis.

En caso de IR asociado a hipercalcemia se debe reducir la dosis según la función renal.

Tabla N° 24: Dosis reducidas para pacientes con CICr basal menor o igual a 60 ml / min

CICr basal (mL/min)	Dosis
> 60	4 mg
50 - 60	3.5 mg
40 - 49	3.3 mg

30 - 39	3 mg
* Dosis calculadas suponiendo un AUC objetivo de 0.66 (mg • hr / L) (CrCl = 75 mL / min)	

iii. Síndrome de hiperviscosidad

Este síndrome se caracteriza por sangrado nasal, oral, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión e insuficiencia cardíaca. Las mediciones de viscosidad sérica no se correlacionan bien con los síntomas o los hallazgos clínicos.

La incidencia es baja comparada a otros tipos de discrasias de células plasmáticas como MM, pero se han descrito con cierta frecuencia en el MM del subtipo IgA e IgG3 (306).

El manejo se basa en el intercambio de plasma terapéutico (IPT) o también llamado plasmaféresis o intercambio plasmático, que implica la extracción del plasma del paciente y el reemplazo con otro líquido (p. Ej., Plasma donante alogénico, coloide o cristaloides). La premisa básica del IPT es que la eliminación de ciertas sustancias patológicas del plasma reducirá el daño adicional y puede permitir la reversión del proceso patológico. La sustancia patológica puede ser un autoanticuerpo, complejo inmune, crioglobulina, cadenas ligeras de mieloma, endotoxina, lipoproteína que contiene colesterol u otra sustancia. En los pacientes con MM la sustancia patológica son las inmunoglobulinas.

iv. Anemia

La anemia (hemoglobina ≤ 12 g / dl) está presente en la gran mayoría (75%) de los pacientes con MM (307). La etiología es compleja e incluye infiltración de la MO, hemólisis autoinmune, mielodisplasia, aplasia pura de células rojas, pérdida de sangre, deficiencia nutricional, insuficiencia renal crónica y la anemia por enfermedad crónica (AEC) (308,309).

La AEC se caracteriza por una producción inadecuada y respuesta deficiente a la eritropoyetina, inhibición de las células progenitoras de la serie roja, reducción en la supervivencia de los glóbulos rojos, así como alteración del metabolismo del hierro y, en consecuencia, la eritropoyesis hierro - restringido, que es inducida por la hepcidina, regulador de la distribución del hierro.

La evaluación inicial de la anemia en un paciente con mieloma debe incluir una búsqueda de causas comunes de anemia (por ejemplo, deficiencias de hierro o vitaminas). El manejo depende de la severidad, la presencia o ausencia de síntomas y si el paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia. Entonces, el uso de hemoderivados se debe ofrecer a pacientes con anemia sintomática y los AEE se debería reservar para pacientes en quimioterapia con valores constantes de hemoglobina ≤ 10 g/dl (243). Sin embargo, los pacientes con MM que logran remisión con la terapia de inducción han logrado mejorar los niveles de hemoglobina sérica sin requerir AEE.

v. Infecciones

Los pacientes con mieloma tienen un mayor riesgo de infección(310,311). La tasa de infecciones es más alta en los primeros tres a cuatro meses de la terapia de inducción y en la enfermedad recurrente (310,311). Los factores que contribuyen al mayor riesgo de infección incluyen alteración de la función de los linfocitos, supresión de la función normal de las células plasmáticas, así como hipogammaglobulinemia y neutropenia inducida por quimioterapia. Las neumonías y las infecciones del tracto urinario representan la mayoría de las infecciones con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli* como los organismos más comunes.

Con el fin de reducir las tasas de infección asociadas a esta entidad, se deben adoptar medidas preventivas como el uso de vacunas antiinfluenza y antineumocócica, profilaxis antibiótica según sea el caso (45) , antivirales para prevenir la reactivación del VVZ o inmunoglobulina endovenosa en pacientes con infecciones severas recurrentes.

vi. Disfunción renal

La disfunción renal, que puede ser de inicio agudo o insidioso, ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con MM. Pueden estar involucrados diversos mecanismos etiológicos, incluidos los relacionados con el exceso de producción de cadenas ligeras monoclonales (nefropatía de cadena ligera), depósito de cadenas ligeras intactas que causan síndrome nefrótico (enfermedad por depósito de cadenas ligeras), amiloidosis de cadena ligera, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda inducida por los medios de contraste y, con menor frecuencia, hiperuricemia.

Se deben adoptar medidas para reducir el daño renal como evitar el uso de sustancias nefrotóxicas (por ejemplo, sustancias de contraste, aminoglucósidos y AINES), manteniendo un flujo urinario de 3 Lt/día con una adecuada hidratación. Además, existen terapias que requieren ajuste de dosis según función renal como los bifosfonatos, lenalidomida, etcétera. El tratamiento va dirigido a la causa per se a través de plasmaféresis o hemodiálisis según sea el caso.

vii. Coagulación y/o Trombosis

Un tercio de los pacientes con MM cursan con trombosis durante el curso de la enfermedad y mayor aún al ser expuestas a terapia inmunomoduladora como talidomida y lenalidomida en combinación con dexametasona. (284). El riesgo de trombosis con un solo agente como talidomida o lenalidomida es menor (2-4%) comparado cuando se asocia a corticoides (12 - 26%) (285).

A diferencia de otras neoplasias, el desarrollar trombosis no es un factor de mal pronóstico (286).

viii. Neuropatía periférica

La neuropatía periférica (NP) es una de las complicaciones más relevantes asociados al tratamiento del MM (por ejemplo, talidomida, bortezomib, alcaloides de la vinca y cisplatino) pero también con cierta frecuencia por la misma enfermedad, ya sea por los efectos de la proteína monoclonal o en forma de radiculopatía por compresión directa. La evaluación clínica ha demostrado que hasta un 20% de los pacientes con MM tienen NP en el momento del diagnóstico y hasta un 75% pueden experimentar NP durante el tratamiento (312).

El dolor que acompaña a la NP resulta limitante e interfiere en la calidad de vida del paciente requiriendo reducción o discontinuación del medicamento.

7.7 Criterios de referencia y contrarreferencia

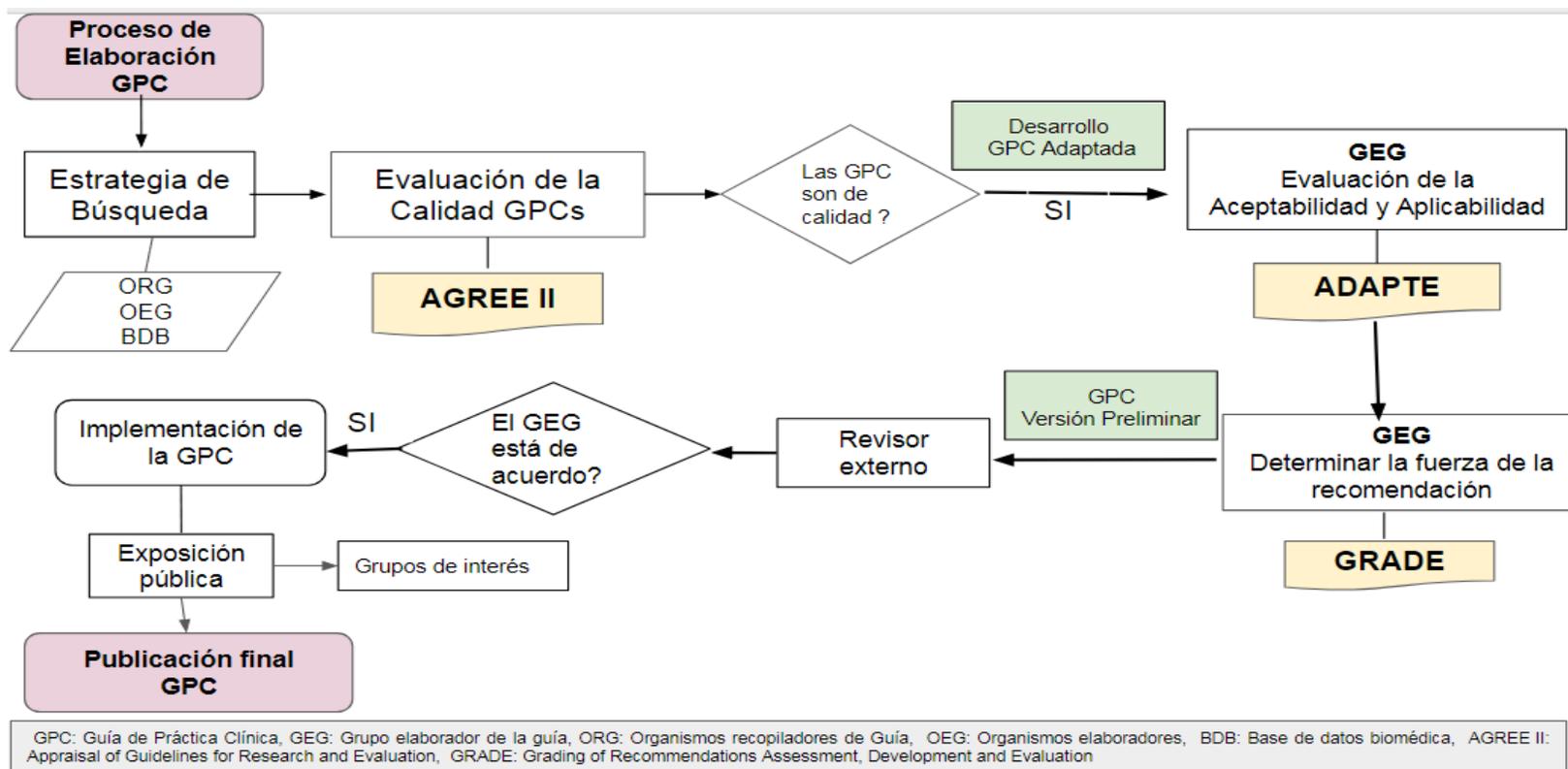
Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de mieloma múltiple serán captados en: emergencia, hospitalización o por consultorio externo. En ellos se realizarán los exámenes confirmatorios o exámenes antes de iniciar la terapia. Posterior a confirmación, firma de consentimiento informado, toma de muestra para exámenes especiales de laboratorio, podrá iniciar terapia según tratamiento médico.

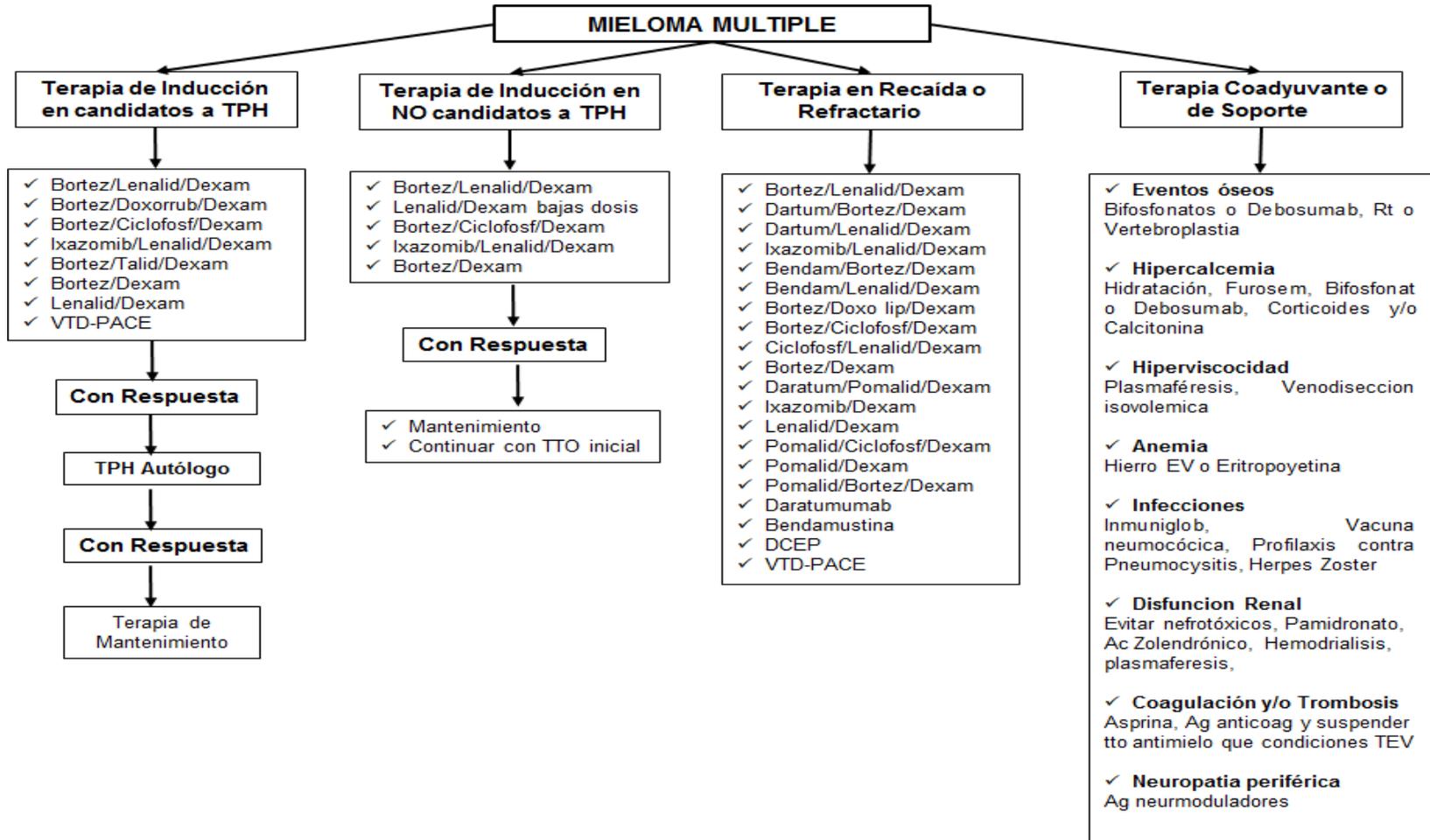
La condición crónica y no curativa del mieloma múltiple determina la necesidad de un control especializado. El paciente referido al nivel III, será contra referido a su nivel de origen de constar que puede ser atendido en forma adecuada y oportuna en el nivel de origen.

7.8 FLUJOGRAMA

7.8.1. Flujograma N° 1: Proceso de elaboración de GPCs.



7.8.2. Flujograma N° 2: Manejo multidisciplinario de Mieloma Múltiple.



8. ANEXOS

Anexo N° 1: Listado de GPCs de Mieloma Múltiple preseleccionadas.

N°	Nombre de la GPC	Año de publicación	Grupo elaborador	País/Región
1.	Guideline Myeloma: diagnosis and management	2016	NICE	Reino Unido
2.	Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma	2016	CCO	Canadá
3.	International Myeloma Working Group Recommendations for Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment	2016	IMWG	Europa
4.	Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma.	2014	BSH/Myeloma UK	Reino unido
5.	Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma.	2017	NCCN	EE.UU
6.	Recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma	2014	EMNG	Europa
7.	Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications	2015	EMNG	Europa
8.	Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: guidelines from the american society for blood and marrow transplantation.	2015	ASBMT	Europa
9.	Multiple myeloma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	2017	ESMO	Europa

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence, CCO: Cancer Care Ontario, IMNG: International Myeloma Working Group, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, EMN: European Myeloma Network, ASBMT: American Society Bone Marrow Transplantation, ESMO: European Society Medical Oncologist.

Anexo N° 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el Adapte.

N°	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	RECOMENDACIÓN FINAL
2.	En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo estructuralmente inestable o con riesgo de compresión neurológica, se recomienda radioterapia + cirugía. (Categoría 2A, NCCN)	<p>Se modifica redacción de la recomendación:</p> <p>En pacientes con plasmocitoma solitario óseo o extraóseo estructuralmente inestable o con riesgo de compresión neurológica, se recomienda cirugía seguida de radioterapia o radioterapia sola según sea el caso. (Categoría 2A, NCCN)</p>
4.	En pacientes con Mieloma “smoldering” (asintomático), se recomienda observación. (Categoría 1, NCCN)	Se mantiene la recomendación.
11.	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN)	Se mantiene la recomendación.
14.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento preferido (Categoría 1, NCCN)	Se mantiene la recomendación.
18.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH se recomienda terapia de inducción con Bortezomib/dexametasona, como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación.
19.	En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH con respuesta a terapia de inducción se recomienda mantenimiento, como opción de manejo (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación.
26.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a tph autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH se sugiere un segundo Auto-TPH en forma segura y eficaz (Grado B, ASBMT).	<p>Se modifica la recomendación:</p> <p>En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH se sugiere un segundo Auto-TPH, como opción de tratamiento (Grado B, ASBMT).</p> <p>En la redacción de la evidencia aclarar que grupos se benefician de 2ª TPH autólogo.</p>

27.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH se sugiere un segundo Auto-TPH cuando se ha tenido al menos 12 meses de remisión al primer Auto-TPH (Grado B, ASBMT).	Se mantiene la recomendación:
28.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH autólogo con recaída/progresión de enfermedad post TPH, se recomienda TPH alogénico (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:
29.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico con respuesta o enfermedad estable post TPH, se recomienda observación (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación. Los expertos consideran que la recomendación debe ser colocada en el apartado de mieloma múltiple recaído o refractario.
30.	En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico y presentan recaída/progresión de enfermedad, se recomienda infusión de linfocitos del donante (Categoría 2A, NCCN).	Se modifica la recomendación: En pacientes con mieloma múltiple sometidos a TPH alogénico y presentan recaída/progresión de enfermedad, se recomienda infusión de linfocitos del donante, como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).
46.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda daratumumab/pomalidomida/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:
50.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda pomalidomida/ciclofosfamida/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:
52.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda pomalidomida/bortezomib/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:
53.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda bendamustina monoterapia como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:
54.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda dexametasona, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino (DCEP), como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Se mantiene la recomendación:

55	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido (DT-PACE) con o sin bortezomib (BTD-PACE), como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN) .	Se mantiene la recomendación.
56.	En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda altas dosis de ciclofosfamida, como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN) .	Se mantiene la recomendación.
62.	En pacientes con mieloma EC I o mieloma “smoldering” (asintomático) no se recomienda terapia con bifosfonatos (Categoría 2A, NCCN) (Categoría 2C, BSH) .	Se mantiene la recomendación.
69.	En pacientes con mieloma múltiple que cursan con hiperviscosidad sintomática, se recomienda plasmaféresis con reemplazo de solución salina. (Categoría 2A, NCCN) (Grado A1, BSH)	Se mantiene la recomendación.
70.	Si el procedimiento de plasmaféresis no está disponible y el paciente cursa con hiperviscosidad sintomática, se recomienda venodisección isovolémica con reemplazo de solución salina como medida de mantenimiento. (Grado A1, BSH)	Se mantiene la recomendación.
74.	En pacientes con mieloma múltiple, se recomienda vacuna conjugada neumocócica seguido de vacuna neumocócica polisacárida un año después. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1C, EMN)	Se modifica la recomendación: En pacientes con mieloma múltiple en remisión, se recomienda vacuna conjugada neumocócica seguido de vacuna neumocócica polisacárida al año siguiente, con refuerzo de esta última a los 10 años solo si el paciente tiene ≤ 60 años. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1C, EMN)
83.	En pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal por riñón de mieloma se recomienda hemodiálisis en combinación con terapia anti mieloma (Grado B, IMWG) .	Se modifica la recomendación: En pacientes con mieloma múltiple e indicación de hemodiálisis se recomienda asociar la terapia anti mieloma (Grado B, IMWG) .
84.	En pacientes con mieloma múltiple y disfunción renal se recomienda plasmaféresis. (Categoría 2B, NCCN) (Categoría 2C, BSH) (Grado C, IMWG) .	Se modifica la recomendación: En pacientes con mieloma múltiple y elevación constante de creatinina sérica, así como cadenas ligeras se recomienda plasmaféresis. (Categoría 2B, NCCN) (Categoría 2C, BSH) (Grado

		C, IMWG).
87.	En pacientes con mieloma múltiple y alto riesgo de trombosis, se recomienda terapia anticoagulante. (Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, EMN) (Grado 1B, BSH).	Se mantiene la recomendación.
88.	En pacientes con mieloma múltiple y tromboembolismo venoso (TEV), a pesar de terapia anticoagulante, se recomienda suspender la terapia anti mieloma relacionada a TEV; a cargo del médico oncólogo tratante. (Grado 2C, EMN).	Se modifica la recomendación: En pacientes con mieloma múltiple y tromboembolismo venoso (TEV) a pesar de terapia anticoagulante, se sugiere considerar suspender la terapia anti mieloma que condicione TEV. (Grado 2C, EMN).

RECOMENDACIÓN OBSERVADA	RECOMENDACIÓN FINAL
En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH y respuesta a primera línea de tratamiento se recomienda TPH alogénico (Categoría 2A, NCCN).	Se elimina la recomendación Debido a la poca evidencia de la recomendación, los expertos consideran eliminarla ya que el TPH alogénico luego de una respuesta a primera línea no es el estándar de manejo, sumado a la alta mortalidad asociada.
En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH y respuesta a primera línea de tratamiento no se recomienda TPH alogénico en forma rutinaria (Grado A, ASBMT).	Se elimina la recomendación Debido a la poca evidencia de la recomendación, los expertos consideran eliminarla ya que el TPH alogénico luego de una respuesta a primera línea no es el estándar de manejo, sumado a la alta mortalidad asociada.
En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH se recomienda tratamiento de inducción con Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona, como opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH se recomienda tratamiento de primera línea con carfilzomib/lenalidomida/dexametasona, como una opción de tratamiento preferido (Categoría 2A, NCCN)	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple NO candidatos a TPH se recomienda tratamiento de primera línea con carfilzomib/ciclofosfamida/dexametasona, como una	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.

opción de tratamiento preferido (Categoría 2A, NCCN)	
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda Carfilzomib (bisemanal)/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda Carfilzomib/lenalidomida/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda carfilzomib/ciclofosfamida/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda carfilzomib (semanal)/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda Elotuzumab/bortezomib/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda panobinostat/bortezomib/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 1, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda panobinostat/carfilzomib como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda panobinostat/lenalidomida/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.
En pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario a tratamiento se recomienda pomalidomida/carfilzomib/dexametasona como opción de tratamiento (Categoría 2A, NCCN).	Recomendación eliminada Medicamento no se comercializa en el país.

Anexo N° 3: Encuesta a los grupos de interés

Estimado (a) Médico:

Oncosalud - Auna está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Cree usted que la GPC aporta información útil y relevante para el contexto asistencial?

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

Anexo N° 4: Indicadores de evaluación de la GPC MM.

Nombre del indicador N°1	Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).
Recomendación N° 21	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH y respuesta a terapia de inducción se recomienda TPH autólogo. (Categoría 1, NCCN)
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnóstico de MM candidatos a TPH y respuesta a terapia de inducción sometidos a TPH autólogo}}{\text{Número de pacientes con diagnóstico MM candidatos a TPH y respuesta a terapia de inducción}} \times 100$
Explicación del término	TPH autólogo: procedimiento de autotransfusión de células progenitoras hematopoyéticas. La evaluación de la respuesta se realiza según los criterios de la IMWG, expuesto en el extenso de la GPC MM.
Población	En pacientes con mieloma múltiple candidatos a TPH
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	La evidencia ha mostrado, que los pacientes sometidos a TPH al menos con respuesta parcial muy buena a la terapia de inducción son los que más se benefician de TPH.

Nombre del indicador N° 2	Mantenimiento en TPH
Recomendación N° 31	En pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable, se recomienda mantenimiento con Lenalidomida, como una opción de tratamiento. (Categoría 1, NCCN) (Grado A, ASBMT)
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con mieloma múltiple sometidos o no a TPH autólogo con respuesta o enfermedad estable que reciben mantenimiento con lenalidomida}}{\text{Pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple que recibieron terapia de inducción.}} \times 100$
Explicación del término	La evaluación de la respuesta se realiza según los criterios de la IMWG, expuesto en el extenso de la GPC MM.
Población	Pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple que recibieron terapia de inducción.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica
Comentario	Los pacientes con MM ya sean candidatos o NO a TPH expuestos a terapia de inducción y consiguen respuesta pueden recibir tratamiento de mantenimiento.

Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC MM.

Miembros	Función
1. Dra. Cindy Alcarraz M.	Coordinador logístico
3. Dr. César Samanez F.	Colaborador experto - Oncología
4. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia
5. Dr. Antonio Carrasco.	Colaborador experto - Hematología

Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPCs.

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPCs para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

Pregunta N° 3:	¿Que otros temas cree Ud. que debamos considerar en la GPC?
Recomendaciones puntuales	
Información sobre medidas preventivas	
Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
Definir los tipos de coberturas	

Anexo 7: Formulario de revisión externa de la GPC de MM.

 GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE
 ONCOSALUD, AUNA

Nombre del revisor externo/a: Jorge J. Castillo, MD

ASPECTOS IMPORTANTES PARA LA REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA
A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si información a los padres, tutores y familiares es adecuada, útil y suficiente.

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional y a los padres, tutores o familiares es correcto y claro.

Revisión externa (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente <input checked="" type="checkbox"/>	Bastante	Poco	Nada
--	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente <input checked="" type="checkbox"/>	Bastante	Poco	Nada
--	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente <input checked="" type="checkbox"/>	Bastante	Poco	Nada
--	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente <input checked="" type="checkbox"/>	Bastante	Poco	Nada
--	----------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente <input checked="" type="checkbox"/>	Bastante	Poco	Nada
--	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 X
---	---	---	---	---	---	---	---	---	------

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

Página 29: La incidencia estandarizada se reporta como 2.1%, cuando debería ser reportada como 2.1 por 100,000 habitantes.

Página 33: En la Tabla 10, para mieloma del Sistema nervioso central, considerar la referencia:

Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, Crusoe E, Silva Dias AL, Vij R, Fiala MA, Caers J, Rasche L, Nooka AK, Lonial S, Vesole DH, Philip S, Gangatharan S, Druzd-Sitek A, Walewski J, Corso A, Cocito F, Vekemans MC, Atila E, Beksac M, Leleu X, Davila J, Badros A, Aneja E, Abildgaard N, Kastiris E, Fantl D, Schutz N, Pika T, Butrym A, Olszewska-Szopa M, Usnarska-Zubkiewicz L, Usmani SZ, Nahi H, Chim CS, Shustik C, Madry K, Lentzsch S, Swiderska A, Helbig G, Guzicka-Kazimierczak R, Lendvai N, Waage A, Andersen KT, Murakami H, Zweegman S, Castillo JJ. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016 Jun; 91(6): 575-580.

Página 37: para mieloma de IgM, considerar la referencia:

Castillo JJ, Jurczyszyn A, Brozova L, Crusoe E, Czepiel J, Davila J, Dispenzieri A, Evellard M, Fiala MA, Ghobrial IM, Gozzetti A, Gustine JN, Hajek R, Hungria V, Jarkovsky J, Jayabalan D, Laubach JP, Lewicka B, Maisnar V, Manasanch EE, Moreau P, Morgan EA, Nahi H, Niesvizky R, Paba-Prada C, Pika T, Pour L, Reagan JL, Richardson PG, Shah J, Spicka I, Vij R, Waszczuk-Gajda A, Gertz MA. IgM myeloma: A multicenter retrospective study of 134 patients. *Am J Hematol.* 2017 Aug; 92(8): 746-751.

Específicamente, la mutación MYD88 L265P no se detecta en mieloma.

Página 37: en la Tabla 14, por favor agregar la detección de la mutación MYD88 L265P como criterio diagnóstico diferencial en macroglobulinemia de Waldenstrom (Treon et al. *NEJM* 2012). Los criterios diagnósticos del 2^o International Workshop no indica un mínimo de 10% de infiltración linfoplasmática como criterio diagnóstico.

Página 75, Numero 59: la dosis de ácido zoledrónico en osteoporosis es de 5 mg EV anual. El documento dice mensual.

COMENTARIOS POR ÁREAS:

1. Introducción

Ver COMENTARIOS GENERALES

2. Alcance y objetivos

Ver COMENTARIOS GENERALES

3. Metodología

Ver COMENTARIOS GENERALES

4. Tema: Plasmocitoma solitario

Ver COMENTARIOS GENERALES

5. Tema: Mieloma "SMOLDERING"

Ver COMENTARIOS GENERALES

6. Tema: Terapia de inducción en Mieloma Múltiple candidatos TPH

Ver COMENTARIOS GENERALES

7. Tema: Terapia de inducción en Mieloma Múltiple NO candidatos TPH

Ver COMENTARIOS GENERALES

8. Tema: Trasplante de Progenitores hematopoyéticos en MM

Ver COMENTARIOS GENERALES

9. Tema: Terapia de Mantenimiento

Ver COMENTARIOS GENERALES

10. Tema: Tratamiento de Mieloma Múltiple en recaída o refractario.

Ver COMENTARIOS GENERALES

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
2. Myeloma: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2017 Dec 18]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>
3. Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [Internet]. Cancer Care Ontario. 2016 [cited 2017 Dec 18]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/content/bortezomib-multiple-myeloma-and-lymphoma>
4. 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.
5. Myeloma Academy | Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014 [Internet]. [cited 2017 Dec 18]. Available from: <https://academy.myeloma.org.uk/library/guideline/bcshukmf/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-multiple-myeloma-2014/>
6. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb;15(2):230–69.
7. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):232–42.
8. 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):1254–66.
9. Shah N, Callander N, Ganguly S, Gul Z, Hamadani M, Costa L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1155–66.
10. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
11. Evidence-Based Guidelines - CCO [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
12. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
13. Hari P, Dhakal B. Faculty of 1000 evaluation for International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2016. Available from:

<http://dx.doi.org/10.3410/f.725258407.793522183>

14. Epidemiology and Etiology of Multiple Myeloma. In: Multiple Myeloma - A New Era of Treatment Strategies. 2012. p. 15–57.
15. Bouscary D, Roux C, Ravaud P. Mieloma múltiple. EMC - Aparato Locomotor. 2003;36(4):1–10.
16. Kuehl WM, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3456–63.
17. Nadiminti K. Cytogenetics and Chromosomal Abnormalities in Multiple Myeloma-A Review. *Cloning & Transgenesis* [Internet]. 2013;02(03). Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2168-9849.1000114>
18. Smadja NV, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C, Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2229–38.
19. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp M-J, Harousseau J-L, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):2185–91.
20. Fonseca R. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood*. 2002;99(10):3735–41.
21. Kawai N, Tsubokawa H. The Role of Inositol Phospholipid Metabolites. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases*. 1997. p. 196–8.
22. Barillé S, Collette M, Thabard W, Bleunven C, Bataille R, Amiot M. Soluble IL-6R alpha upregulated IL-6, MMP-1 and MMP-2 secretion in bone marrow stromal cells. *Cytokine*. 2000 Sep;12(9):1426–9.
23. Podar K. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood*. 2001;98(2):428–35.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan;66(1):7–30.
25. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
26. [No title] [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
27. [No title] [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/acta.cancerol/v42n1/a2.pdf>
28. Kalinsky K, Erban JK. Book Review MD Anderson Manual of Medical Oncology Edited by Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff, and Charles A. Koller. 1149 pp., illustrated. New York, McGraw-Hill, 2006. \$195. 0-07-141499-1. *N Engl J Med*.

- 2006;355(25):2709–10.
29. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010 Dec 16;116(25):5501–6.
 30. [No title] [Internet]. [cited 2017 Dec 4]. Available from: http://www.jsi.com/JSIInternet/Inc/Common/_download_pub.cfm?id=4059&lid=3
 31. Perrotta C, Staines A, Cocco P. Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol*. 2008 Nov 17;3:27.
 32. LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, Deddens J, Sobeih T, Barriera-Viruet H, et al. Cancer risk among firefighters: a review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med*. 2006 Nov;48(11):1189–202.
 33. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Montes-Martinez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1512–31.
 34. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.
 35. Website [Internet]. [cited 2017 Dec 7]. Available from: Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014
 36. Alexander LL, Benninghoff DL. Familial multiple myeloma. *J Natl Med Assoc*. 1965 Nov;57(6):471–5.
 37. Geschickter CF. MULTIPLE MYELOMA. *Arch Surg*. 1928;16(4):807.
 38. Jain M, Ascensao J, Schechter GP. Familial myeloma and monoclonal gammopathy: A report of eight African American families. *Am J Hematol*. 2009;84(1):34–8.
 39. Lynch HT, Watson P, Tarantolo S, Wiernik PH, Quinn-Laquer B, Isgur Bergsagel K, et al. Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):685–93.
 40. Abreu I, Gonçalves F, da Silva L, Viseu F. Multiple myeloma in two sisters. *Eur J Cancer*. 1992;28(10):1774–5.
 41. Hemminki K. Re: familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Mar 20;94(6):462–3; author reply 463.
 42. Mason DY, Cullen P. HL-A Antigen Frequencies in Myeloma. *Tissue Antigens*. 1975;5(4):238–45.
 43. Website [Internet]. [cited 2017 Dec 30]. Available from: Genetic studies in multiple myeloma. II. Immunoglobulin allotype associations Leech SH, Brown R, Schanfield MS *Cancer*, 1985 Added by karinamayraaliagallerena@gmail.com Edit / Delete

44. Leech SH, Brown R, Schanfield MS. Genetic studies in multiple myeloma. II. Immunoglobulin allotype associations. *Cancer*. 1985;55(7):1473–6.
45. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med*. 1996 Jun;100(6):624–8.
46. Patel M, Wade AA, Galpin J, Gavalakis C, Fourie AM, Kuschke RH, et al. HLA class I and class II antigens associated with multiple myeloma in southern Africa. *Clin Lab Haematol*. 2002;24(4):215–9.
47. Grass S, Preuss K-D, Wikowicz A, Terpos E, Ziepert M, Nikolaus D, et al. Hyperphosphorylated paratarg-7: a new molecularly defined risk factor for monoclonal gammopathy of undetermined significance of the IgM type and Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2011;117(10):2918–23.
48. Broderick P, Chubb D, Johnson DC, Weinhold N, Försti A, Lloyd A, et al. Common variation at 3p22.1 and 7p15.3 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet*. 2011 Nov 27;44(1):58–61.
49. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003 Jan;78(1):21–33.
50. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 1982 Sep;57(9):572–5.
51. Petersen SL, Wagner A, Gimsing P. Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. A case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1999 Dec;62(4):228–33.
52. Fassas AB-T, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol*. 2002 Apr;117(1):103–8.
53. Schluterman KO, Fassas AB-T, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2004 Sep;61(9):1423–9.
54. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1 (p53) deletions. *Br J Haematol*. 2004 Nov;127(3):280–4.
55. S H, Hwang S. Myelomatous Meningitis Presenting as Infiltrative Optic Neuropathy. *Advances in Ophthalmology & Visual System* [Internet]. 2015;3(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.15406/aovs.2015.03.00072>
56. Jurczynszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol*. 2016;91(6):575–80.
57. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2582–90.

58. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012 Apr 12;12(5):335–48.
59. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046–60.
60. Kyle RA. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. In: *Biology and Management of Multiple Myeloma*. 2004. p. 93–126.
61. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):564–9.
62. Rajkumar SV, Vincent Rajkumar S. Preventive strategies in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012;87(5):453–4.
63. Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel JF. Haematological cancer: Redefining myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Sep;9(9):494–6.
64. Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2397–404.
65. Puig N, Ocio EM, Jiménez C, Paiva B, San Miguel JF, García-Sanz R. Waldenström's Macroglobulinemia Immunophenotype. In: *Waldenström's Macroglobulinemia*. 2016. p. 21–34.
66. Jevremovic D, Morice W. Pathology of Multiple Myeloma. In: *Multiple Myeloma*. 2013. p. 27–34.
67. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826–33.
68. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110–5.
69. Cabrera Q, Chantepie S, Salaun V, Levaltier X, Troussard X, Macro M. IgM multiple myeloma: more on a rare and heterogeneous disease. *Am J Hematol*. 2011 Aug;86(8):717–8; author reply 718–9.
70. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85(11):853–5.
71. Castillo JJ, Jurczynszyn A, Brozova L, Crusoe E, Czepiel J, Davila J, et al. IgM myeloma: A multicenter retrospective study of 134 patients. *Am J Hematol*. 2017 Aug;92(8):746–51.
72. Grammatico S, Scalzulli E, Petrucci MT. Solitary Plasmacytoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Aug 23;9(1):e2017052.
73. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of

- bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000 Sep 15;96(6):2037–44.
74. Reddy I, Swarnalata G. Primary amyloidosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(2):178.
 75. Primary systemic amyloidosis. In: SpringerReference.
 76. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3):232–8.
 77. Nozza A. POEMS SYNDROME: an Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Sep 1;9(1):e2017051.
 78. Seetharamaiah VB, Sunil B, Padmanabha MK, Sparsha N. Carcinoma of Unknown Primary Mimicking Multiple Myeloma. *J Orthop Case Rep*. 2017 Mar;7(2):44–7.
 79. Rajkumar SV, Vincent Rajkumar S, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
 80. Huang S-Y, Yao M, Tang J-L, Lee W-C, Tsay W, Cheng A-L, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan: increasing incidence for the past 25 years and higher prevalence of extramedullary myeloma in patients younger than 55 years. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):896–905.
 81. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
 82. Appendix II: World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: *Postgraduate Haematology*. 2010. p. 986–8.
 83. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol*. 2017;178(6):871–87.
 84. Lentzsch S. *Genetic and Molecular Epidemiology of Multiple Myeloma*. Springer Science & Business Media; 2013. 125 p.
 85. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009;23(9):1545–56.
 86. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography before and after definitive radiation therapy in patients with apparently solitary plasmacytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):740–6.

87. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):657–64.
88. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e599.
89. Glatstein E. Value of FDG PET in the Assessment of Patients With Multiple Myeloma. *Yearbook of Oncology*. 2006;2006:178–81.
90. Sager S, Ergül N, Ciftci H, Cetin G, Güner SI, Cermik TF. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. *Skeletal Radiol*. 2011 Jul;40(7):843–7.
91. 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):iv52–61.
92. Sweetenham JW. Lymphoblastic lymphoma in adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2006;1(4):241–7.
93. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):578–98.
94. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1870–6.
95. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep;36(3):842–54.
96. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
97. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3412–20.
98. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2863–9.
99. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, Fonseca R, Lacy MQ, Bergsagel PL, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc*. 2007 Mar;82(3):323–41.
100. Devitt B, Philip J, McLachlan S-A. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol*

- Pract. 2010 Nov;6(6):e17–20.
101. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(1):86–94.
 102. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, Delasalle K, Alexanian R. Curability of solitary bone plasmacytoma. *J Clin Oncol.* 1992 Apr;10(4):587–90.
 103. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jan 1;31(1):43–9.
 104. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, Cozad SC, Hassanein RE. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1994;12(11):2345–50.
 105. Wedin R, Bauer HC, Wersäll P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Jan;(358):128–39.
 106. Mateos M-V, Hernández M-T, 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.
 107. Engelhardt M, Domm A-S, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2017;102(5):910–21.
 108. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068–74.
 109. Gertz MA, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):882–90.
 110. Bringhen S, Evangelista A, Offidani M, Ballanti S, Zaccaria A, Pescosta N, et al. A Simple Score, Based On Geriatric Assessment, Improves Prediction of Survival, and Risk Of Serious Adverse Events In Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood.* 2013 Nov 15;122(21):687–687.
 111. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2010 Aug 5;116(5):679–86.
 112. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012 May 10;119(19):4375–82.
 113. 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.
114. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Vincent Rajkumar S, 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;389(10068):519–27.
 115. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946–55.
 116. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337–41.
 117. Einsele H, Liebisch P, Langer C, Kropff M, Wandt H, Jung W, et al. Velcade, Intravenous Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Induction for Previously Untreated Multiple Myeloma (German DSMM XIa Trial). *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):131–131.
 118. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):1503–12.
 119. 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.
 120. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, Gleason C, Heffner LT, Lonial S. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3143–51.
 121. 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.
 122. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateix C, Roussel M, et al. Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013-04 Trial. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):393–393.
 123. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al.

- Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4621–9.
124. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5752–8; quiz 5982.
 125. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, Moreau P, Guerin-Charbonnel C, Caillot D, et al. Bortezomib Plus Dexamethasone Induction Improves Outcome of Patients With t(4;14) Myeloma but Not Outcome of Patients With del(17p). *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4630–4.
 126. Zonder JA, Crowley JJ, Bolejack V, Hussein MA, Moore DF, Whittenberger BF, et al. A randomized Southwest Oncology Group study comparing dexamethasone (D) to lenalidomide dexamethasone (LD) as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): Impact of cytogenetic abnormalities on efficacy of LD, and updated overall study results. *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):8521–8521.
 127. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):414–23.
 128. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, Dueck A, Zepeda VJ, Pirooz N, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008 Jun;22(6):1282–4.
 129. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009;114(9):1729–35.
 130. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Haessler J, Hollmig K, Pineda-Roman M, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol*. 2007;138(2):176–85.
 131. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Superiority of Lenalidomide (Len) Plus High-Dose Dexamethasone (HD) Compared to HD Alone as Treatment of Newly-Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Results of the Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled SWOG Trial S0232. *Blood*. 2007 Nov 16;110(11):77–77.
 132. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams MV, et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: Analysis of response, survival, and outcome. *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):8504–8504.
 133. 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.
134. Jimenez-Zepeda V, Belch AR, Sandhu I, Bahlis NJ, Duggan P, Neri P, et al. Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared to Lenalidomide and Dexamethasone (LD) for the Treatment of Non-Transplant Eligible MM. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):e68.
 135. Kumar S, Berdeja J, Niesvizky R, Lonial S, Laubach J, Hamadani M, et al. Deep and Durable Responses with Weekly Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Long-Term Follow-up of Patients Not Undergoing Stem Cell Transplantation (SCT). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:S335–6.
 136. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3921–9.
 137. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1231–8.
 138. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2012;367(3):285–285.
 139. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 1;32(7):634–40.
 140. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, Hardan I, et al. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3459–66.
 141. [cited 2017 Nov 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
 142. Kumar L, Cyriac SL, Tejomurtula TVSVGK, Bahl A, Biswas B, Sahoo RK, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: identification of prognostic factors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Feb;13(1):32–41.
 143. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):91–7.
 144. Child JA, Anthony Child J, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83.
 145. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al.

- Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):929–36.
146. 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.
 147. Femand J-P, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9227–33.
 148. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3131–6.
 149. Palumbo A, Brinchen S, Bruno B, Falcone AP, Liberati AM, Grasso M, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1873–9.
 150. San Miguel JF, Lahuerta JJ, García-Sanz R, Alegre A, Bladé J, Martínez R, et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematol J*. 2000;1(1):28–36.
 151. 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.
 152. Lee C-K, Zangari M, Barlogie B, Fassas A, van Rhee F, Thertulien R, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(8):823–8.
 153. Parikh GC, Amjad AI, Saliba RM, Kazmi SMA, Khan ZU, Lahoti A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation may reverse renal failure in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jul;15(7):812–6.
 154. Breitzkreutz I, Heiss C, Perne A, Beimler J, Jäger D, Egerer G, et al. Bortezomib improves outcome after SCT in multiple myeloma patients with end-stage renal failure. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Nov;49(11):1371–5.
 155. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016 Oct 21;6(10):e485.
 156. Paiva B, Vidriales M-B, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for

- multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):4017–23.
157. Putkonen M, Kairisto V, Juvonen V, Pelliniemi T-T, Rauhala A, Itälä-Remes M, et al. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2010 Nov;85(5):416–23.
 158. Auner HW, Szydlo R, Rone A, Chaidos A, Giles C, Kanfer E, et al. Salvage autologous stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2200–4.
 159. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):874–85.
 160. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, Luger SM, Schuster SJ, Tsai DE, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Mar;43(5):417–22.
 161. Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013 Dec;163(5):565–72.
 162. Badros A, Barlogie B, Morris C, Desikan R, Martin SR, Munshi N, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2574–9.
 163. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3447–54.
 164. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, Gilleece M, Peggs K, Mackinnon S, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005 Jun 1;105(11):4532–9.
 165. Qazilbash MH, Saliba R, De Lima M, Hosing C, Couriel D, Aleman A, et al. Second autologous or allogeneic transplantation after the failure of first autograft in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2006;106(5):1084–9.
 166. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5055–63.
 167. Kneppers E, van der Holt B, Kersten M-J, Zweegman S, Meijer E, Huls G, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial.

- Blood. 2011;118(9):2413–9.
168. Lokhorst HM. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood*. 2004;103(11):4362–4.
 169. Alsina M, Becker PS, Zhong X, Adams A, Hari P, Rowley S, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Aug;20(8):1183–9.
 170. Musto P, Anderson KC, Attal M, Richardson PG, Badros A, Hou J, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):228–45.
 171. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):7–15.
 172. Brioli A, Kaiser MF, Pawlyn C, Wu P, Gregory WM, Owen R, et al. Biologically defined risk groups can be used to define the impact of thalidomide maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Sep;54(9):1975–81.
 173. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1517–23.
 174. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, Gabrail NY, Charu V, Clowney B, et al. Phase 3b UPFRONT Study: Safety and Efficacy of Weekly Bortezomib Maintenance Therapy After Bortezomib-Based Induction Regimens In Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):619–619.
 175. Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):508–17.
 176. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood*. 2017;130(8):963–73.
 177. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, Avigan DE, Alsina M, Schlossman RL, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5713–9.
 178. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje N, Schlossman R, et al. Phase II study of lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), and dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2008;26(15_suppl):8545–8545.
 179. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with

- relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1461–9.
180. 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.
 181. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319–31.
 182. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
 183. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Liberati AM, Ballanti S, Attolico I, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J*. 2013 Nov 22;3:e162.
 184. Lentzsch S, O’Sullivan A, Kennedy RC, Abbas M, Dai L, Pregja SL, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood*. 2012 May 17;119(20):4608–13.
 185. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3892–901.
 186. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*. 2017 Nov;96(11):1857–66.
 187. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, Srikanth M, Phekoo KJ, Jenner M, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):268–9.
 188. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K, Hazel B, Ladon D, Corderoy S, et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *Br J Haematol*. 2010 Aug;150(3):326–33.
 189. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(2):169–75.
 190. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*.

2015 Sep 24;373(13):1207–19.

191. 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.
192. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(8):974–81.
193. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1047–55.
194. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1038–46.
195. Kumar SK, LaPlant B, Roy V, Reeder CB, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J*. 2015 Aug 14;5:e338.
196. Kumar SK, Laplant BR, Reeder CB, Roy V, Buadi F, Gertz MA, et al. Randomized Phase 2 Trial of Two Different Doses of Ixazomib in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Not Refractory to Bortezomib. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):3050–3050.
197. Voorhees PM, Mulkey F, Hassoun H, Paba-Prada CE, Efebera YA, Hoke E, et al. Alliance A061202. a Phase I/II Study of Pomalidomide, Dexamethasone and Ixazomib Versus Pomalidomide and Dexamethasone for Patients with Multiple Myeloma Refractory to Lenalidomide and Proteasome Inhibitor Based Therapy: Phase I Results. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):375–375.
198. [No title] [Internet]. [cited 2017 Dec 16]. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8008
199. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2133–42.
200. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2123–32.
201. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, Berenson J, Singhal S, Irwin D, et al. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Lenalidomide in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma; Preliminary Results. *Blood*. 2005 Nov 16;106(11):1565–1565.
202. Baz RC, Martin TG III, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory

- myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561-2568. *Blood*. 2016;128(3):461–461.
203. Paper: Pomalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective Single Center Experience [Internet]. [cited 2017 Nov 28]. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper85037.html>
 204. Richardson PG, Siegel D, Baz R, Kelley SL, Munshi NC, Laubach J, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1961–7.
 205. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-1832. *Blood*. 2014;123(20):3208–9.
 206. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1826–32.
 207. Dimopoulos MA, Lacy MQ, Moreau P, Weisel KC, Song KW, Delforge M, et al. Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone: Demonstrates a Significant Progression Free Survival and Overall Survival Advantage, in Relapsed/Refractory MM: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study. *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):LBA – 6 – LBA – 6.
 208. Lacy MQ. Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVD) for Patients with Relapsed Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma (MM). 2014. 4 p.
 209. Richardson PG, Hofmeister CC, Raje NS, Siegel DS, Lonial S, Laubach J, et al. Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-refractory and proteasome inhibitor-exposed myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.173>
 210. [No title] [Internet]. [cited 2017 Nov 28]. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps8610
 211. Knop S, Straka C, Haen M, Schwedes R, Hebart H, Einsele H. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2005 Sep;90(9):1287–8.
 212. Stöhr E, German Refractory Myeloma Study Group, Schmeel FC, Schmeel LC, Hänel M, Schmidt-Wolf IGH. Bendamustine in heavily pre-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(12):2205–12.
 213. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, Megalakaki C, Patos P, Panteli K, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. *J BUON*. 2007 Jan;12(1):41–4.
 214. Gerrie AS, Mikhael JR, Cheng L, Jiang H, Kukreti V, Panzarella T, et al.

- D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;161(6):802–10.
215. Lenhard RE Jr, Oken MM, Barnes JM, Humphrey RL, Glick JH, Silverstein MN. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer.* 1984 Apr 1;53(7):1456–60.
 216. Nikonova A, Caplan SN, Shamy A, Gyger M. High-Dose Cyclophosphamide in Highly Refractory Multiple Myeloma Patients As a Bridge to Further Novel Therapies. *Blood.* 2016 Dec 2;128(22):5676–5676.
 217. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):593–602.
 218. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):488–93.
 219. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):558–67.
 220. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;(5):CD003188.
 221. Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):253–62.
 222. Zhang J, Wang R, Zhao Y-L, Sun X-H, Zhao H-X, Tan L, et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: A meta-analysis. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5(9):743–8.
 223. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 18;161(10):711–23.
 224. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):209–17.
 225. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1125–32.
 226. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al.

- Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol*. 2006 Sep;134(6):620–3.
227. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):1989–99.
 228. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):743–52.
 229. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1;19(21):6030–8.
 230. Deftos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med*. 1981 Aug;95(2):192–7.
 231. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1588–95.
 232. D’Arena G, Gobbi PG, Brogna C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leuk Lymphoma*. 2011 May;52(5):771–5.
 233. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology*. 2000 Jan;14(1):101–8, 111; discussion 111–2, 115.
 234. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(3):225–35.
 235. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt M-K, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2382–7.
 236. Fourney DR, Schomer DF, Nader R, Fourney-Chlan J, Gokaslan ZL. 4:47 Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Spine J*. 2002;2(5):75–6.
 237. Adhikaree J, Newby Y, Sundar S. Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2014 Jan 30;2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-202861>
 238. Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Dec;14(6):e207–11.

239. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 19;156(12):906–7.
240. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer.* 1974 Oct;34(4):1268–71.
241. Lindsley H, Teller D, Noonan B, Peterson M, Mannik M. Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration-dependent aggregation of the myeloma protein. *Am J Med.* 1973 May;54(5):682–8.
242. Menke MN, Fekete GT, Wallace McMeel J, Treon SP. Effect of Plasmapheresis on Hyperviscosity-Related Retinopathy and Retinal Hemodynamics in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008;49(3):1157.
243. Anaissie EJ, Coleman EA, Goodwin JA, Kennedy RL, Lockhart KD, Stewart CB, et al. Prophylactic recombinant erythropoietin therapy and thalidomide are predictors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma: limited effectiveness of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2012 Jan 15;118(2):549–57.
244. 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.
245. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, Greipp PR, Lust JA, Schroeder G, et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 1995 Oct 23;155(19):2069–74.
246. Dammacco F, Castoldi G, Rödger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2001 Apr;113(1):172–9.
247. Auerbach M, Ballard H, Richard Trout J, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous Iron Optimizes the Response to Recombinant Human Erythropoietin in Cancer Patients With Chemotherapy-Related Anemia: A Multicenter, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1301–7.
248. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia [Internet].* 2007; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2404562>
249. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, Barth NJ, Davies F, Morgan G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9219–26.
250. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG, Chapel HM, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet.* 1994;343(8905):1059–63.

251. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2003 Apr;70(4):225–30.
252. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol.* 2005;130(1):96–8.
253. Siber GR, Klugman KP, Helena Mäkelä P. Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine. *Amer Society for Microbiology;* 2008. 449 p.
254. Mateos M-V. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006;108(7):2165–72.
255. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
256. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau J-L, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4784–90.
257. Swaika A, Paulus A, Miller KC, Sher T, Almyroudis NG, Ball D, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients. *J Support Oncol.* 2012 Jul;10(4):155–9.
258. [No title] [Internet]. [cited 2017 Nov 23]. Available from: https://www.janssenmd.com/pdf/darzalex/darzalex_pi.pdf
259. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1800–5.
260. Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, Stolle K, Jameson B, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer.* 1989 Mar;59(3):434–8.
261. Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers MED, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood.* 2007 Oct 15;110(8):3071–7.
262. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsni F, Peraldi M-N, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013 May 27;95(10):1211–7.
263. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(7):681–681.
264. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Katodritou E, Pouli A, Michalis E, et al. The

- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC. *Eur J Haematol* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.12164>
265. Terpos E, Katodritou E, Tsiftsakis E, Kastritis E, Christoulas D, Pouli A, et al. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica*. 2009 Mar;94(3):372–9.
 266. Dimopoulos MA, Terpos E. Renal Insufficiency and Failure. *Hematology*. 2010;2010(1):431–6.
 267. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*. 1992;89(2):630–9.
 268. Vix VA. Intravenous Pyelography in Multiple Myeloma. *Radiology*. 1966;87(5):896–902.
 269. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006 Apr;(100):S11–5.
 270. Schwartz RH, Berdon WE, Wagner J, Becker J, Baker DH. TAMM—HORSFALL URINARY MUCOPROTEIN PRECIPITATION BY UROGRAPHIC CONTRAST AGENTS: IN VITRO STUDIES. *American Journal of Roentgenology*. 1970;108(4):698–701.
 271. Berdon WE, Schwartz RH, Becker J, Baker DH. Tamm-Horsfall Proteinuria. *Radiology*. 1969;92(4):714–22.
 272. Conte P. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing Regimens. *Oncologist*. 2004;9(suppl_4):28–37.
 273. Trump DL. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group, Uro-Oncology Clinic, Centre Hospitalier de l'Université, de Montreal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2003;21(5):408.
 274. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613–21.
 275. Body J-J, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 1:3–7.
 276. Weide R, Koppler H, Antras L, Smith M, Chang MPHE, Green J, et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review. *J Cancer Res Ther*. 2010 Jan;6(1):31–5.

277. Jackson GH. Renal Safety of Ibandronate. *Oncologist*. 2005;10(suppl_1):14–8.
278. Pfister T. Comparative renal effects of two intravenously administered bisphosphonates. *Toxicology*. 2004;196(1-2):169–70.
279. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int*. 2003 Jul;64(1):281–9.
280. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med*. 1952 Nov;13(5):567–9.
281. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodial Int*. 2010;14(4):355–63.
282. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*. 1988;33(6):1175–80.
283. Lerma E. Faculty of 1000 evaluation for Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2008. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.1115385.571408>
284. Cesarman-Maus, Cesarman-Maus. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology* [Internet]. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.1179/102453312x13336169156933>
285. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):653–63.
286. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F, Bolejack V, Fink L, Tricot G. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18(7):595–8.
287. Ikhlague N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2006 Jun;81(6):420–2.
288. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005 Dec;80(12):1568–74.
289. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146–53.
290. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients

- with Cancer. *Am J Med.* 2006;119(12):1062–72.
291. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154(1):76–103.
 292. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer.* 2008;44(11):1507–15.
 293. 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.
 294. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):29–37.
 295. Moreau P. 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 Myelome 9502 randomized trial. *Blood.* 2002;99(3):731–5.
 296. Chu E, DeVita VT Jr, DeVita VT Jr. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2015.* Jones & Bartlett Publishers; 2014. 600 p.
 297. 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.
 298. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s – 6249s.
 299. Pockett RD, Castellano D, Mcewan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care .* 2009;19(6):755–60.
 300. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001 Sep;7(5):377–87.
 301. Melton LJ, Joseph Melton L, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Vincent Rajkumar S. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2004;20(3):487–93.
 302. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007

Oct 15;110(8):1860–7.

303. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer*. 1980 Feb 15;45(4):647–52.
304. Basile A, Cavalli M, Fiumara P, Di Raimondo F, Mundo E, Caltabiano G, et al. Vertebroplasty in multiple myeloma with osteolysis or fracture of the posterior vertebral wall. Usefulness of a delayed cement injection. *Skeletal Radiol*. 2011 Jul;40(7):913–9.
305. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJA, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006;64(5):1452–7.
306. Gertz MA, Kyle RA. Hyperviscosity Syndrome. *J Intensive Care Med*. 1995;10(3):128–41.
307. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975 Jan;50(1):29–40.
308. Mittelman M. The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma*. 2003;4:S23–9.
309. Ludwig H, Rai K, Blade J, Dammacco F, Degos L, Itri L, et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J*. 2002;3(3):121–30.
310. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1211–25.
311. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015 Jan;100(1):107–13.
312. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2011;26(4):595–608.