



# Conceptos breves

de la enfermedad y opciones de  
tratamiento

Edición 2016 | Elaborada por Brian G.M. Durie, MD



Una publicación de la **International Myeloma Foundation**

Mejorando vidas **Buscando la curación**



## Sobre la International Myeloma Foundation

Fundada en 1990, la International Myeloma Foundation (IMF) es la organización benéfica especializada en mieloma más antigua y grande del mundo. Con más de 350 000 miembros en 140 países, la IMF está al servicio de los pacientes con mieloma, de sus familiares y de la comunidad médica. Ofrece un gran número de programas en las áreas de **investigación, educación, apoyo y promoción:**

**INVESTIGACIÓN** La IMF es el líder mundial en investigación cooperativa sobre el mieloma. La IMF respalda la investigación de laboratorio y desde 1995 ha concedido más de 100 becas a investigadores noveles y veteranos de alto nivel. Además, la IMF reúne con éxito y de forma única a los principales expertos de todo el mundo a través del International Myeloma Working Group (IMWG). El IMWG publica en revistas médicas de prestigio, marca el camino hacia la curación, guía a la nueva generación de investigadores innovadores y mejora la vida de los pacientes gracias a una mejor atención.

**EDUCACIÓN** Por todo el mundo, la IMF ofrece seminarios educativos para pacientes y familiares, así como talleres en centros médicos y en comunidades regionales. Estos encuentros proporcionan directamente a los pacientes con mieloma y a sus familias información actualizada presentada por especialistas e investigadores líderes en el ámbito del mieloma. Nuestra biblioteca cuenta con más de 100 publicaciones en más de 20 idiomas para pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios; se actualiza anualmente, y está disponible de forma gratuita.

**APOYO** El personal está compuesto por coordinadores que responden a las preguntas y proporcionan apoyo e información por teléfono y correo electrónico a miles de familias cada año. La IMF sostiene una red de más de 150 grupos de apoyo y ofrece formación a los cientos de pacientes, cuidadores y personal de enfermería que se ofrecen voluntariamente para dirigir estos grupos en sus comunidades.

**PROMOCIÓN** El programa de promoción de la IMF forma y apoya a los individuos afectados para que puedan defender los problemas sanitarios que afectan a la comunidad con mieloma. La IMF lidera dos coaliciones para abogar por la paridad en la cobertura del seguro, tanto a nivel estatal como federal. Miles de defensores formados por la IMF consiguen resultados positivos cada año en asuntos críticos para la comunidad con mieloma.

Conozca mejor cómo ayuda la IMF a mejorar la calidad de vida de los pacientes con mieloma a la vez que busca soluciones para la prevención y la curación del mismo. Póngase en contacto con nosotros o visite [myeloma.org](http://myeloma.org).

Mejorando vidas **Buscando la curación**

## Índice

<b>Introducción</b>	4
<b>¿Qué es el mieloma?</b>	4
<b>Producción de proteína monoclonal por las células del mieloma</b>	4
<b>Historia comentada</b>	6
<b>Epidemiología</b>	11
<b>Fisiopatología</b>	12
<b>Enfermedad ósea</b>	12
<b>Anemia</b>	14
<b>Alteración de la función renal</b>	14
<b>Alteración de la función de otros órganos</b>	14
<b>Tipos de mieloma</b>	15
<b>Sintomatología clínica</b>	16
<b>Estadaje y factores pronósticos</b>	17
<b>Definición de respuesta clínica</b>	18
<b>Tratamiento</b>	19
<b>Opciones para pacientes que no son candidatos para el trasplante de células madre</b>	24
<b>Trasplante</b>	27
<b>Radioterapia</b>	31
<b>Tratamiento de mantenimiento</b>	31
<b>Tratamiento de soporte</b>	31
<b>Tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída</b>	33
<b>Tratamientos nuevos y emergentes</b>	36
<b>Bibliografía</b>	36

## Introducción

La publicación *Conceptos breves de la enfermedad y las opciones de tratamiento*, promovida por la IMF, es una revisión del mieloma que trata sobre fisiopatología, manifestaciones clínicas y opciones de tratamiento. Esperamos que la información sea útil tanto para profesionales sanitarios como pacientes.

## ¿Qué es el mieloma?

El mieloma es una neoplasia (cáncer) de las células plasmáticas que se encuentran en la médula ósea. Mieloma es sinónimo de «mieloma múltiple» y «mieloma de células plasmáticas». Las células plasmáticas malignas (ver Figura 1) o células del mieloma se acumulan en la médula ósea. Las manifestaciones principales del mieloma derivan de la acumulación anómala de células del mieloma dentro de la médula ósea, lo que produce:

- Alteración de la función normal de la médula ósea, que se traduce en anemia o disminución del número de leucocitos o plaquetas;
- Destrucción e invasión del hueso y afectación de las áreas que rodean la médula ósea;
- Producción por parte de las células del mieloma de una proteína monoclonal que es liberada a la sangre o a la orina;
- Disminución de la función inmunológica normal, que se traduce en niveles disminuidos de las inmunoglobulinas normales con una mayor susceptibilidad a las infecciones. La infección es también más frecuente si existe además un recuento bajo de leucocitos.

Los plasmocitomas son tumores localizados de células plasmáticas que pueden crecer dentro del hueso (intramedulares) o fuera de él (extramedulares o de partes blandas). Cuando aparecen plasmocitomas múltiples dentro o fuera del hueso, también se habla de mieloma múltiple. Cuando los pacientes con mieloma presentan enfermedad fuera de la médula ósea, se denomina «enfermedad extramedular» (EMD).

## Producción de proteína monoclonal por las células del mieloma

La característica particular de las células del mieloma es la producción de una proteína monoclonal y su liberación (o secreción) a la sangre u orina. La cantidad de proteína monoclonal producida por las células del mieloma varía de unos pacientes a otros. A la hora de evaluar el mieloma, es muy importante saber si las células del mieloma de un paciente son productoras de cantidades altas o bajas de proteína

monoclonal o incluso son no secretoras (no liberan proteína monoclonal a la sangre ni a la orina). Como se sabe que existe una relación entre el nivel de proteína monoclonal y la cantidad de mieloma en la médula ósea, se puede interpretar y entender la relación entre un determinado nivel de proteína monoclonal y la masa tumoral mielomatosa. La proteína monoclonal también se denomina proteína M, componente M, proteína del mieloma, paraproteína o pico monoclonal. Se habla de pico porque la proteína monoclonal toma esta forma en la electroforesis de las proteínas, que es una técnica de laboratorio usada para separar e identificar proteínas (ver Figura 2).

Figura 1. Células del mieloma

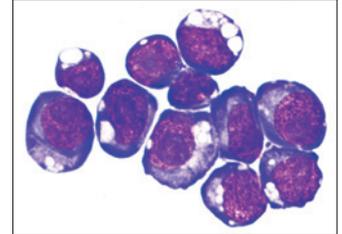
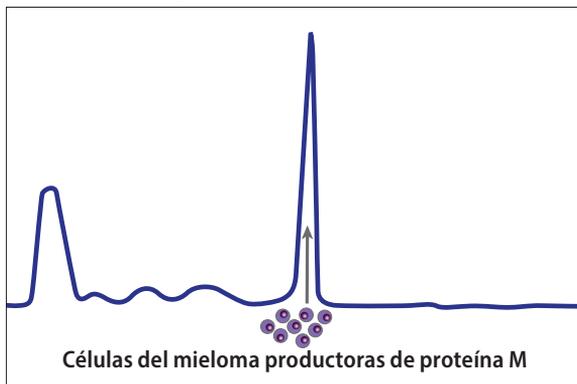
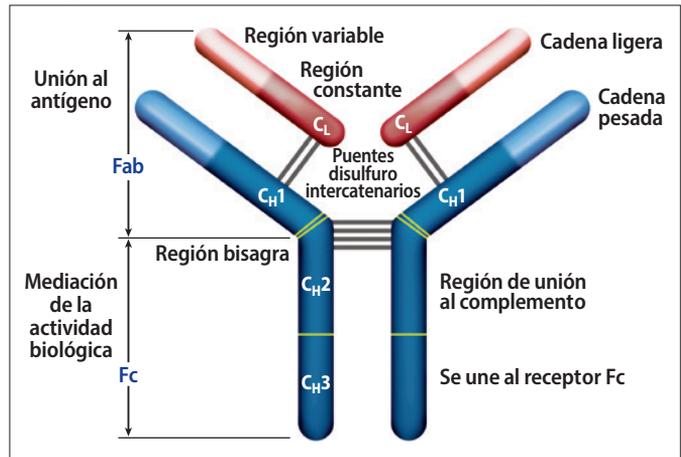


Figura 2. Pico monoclonal



**La proteína monoclonal es una inmunoglobulina** o un fragmento/componente de una inmunoglobulina. La figura 3 representa la estructura de una inmunoglobulina normal. En las células del mieloma, se producen mutaciones en los genes responsables de la producción de inmunoglobulinas por lo que las proteínas del mieloma presentan una secuencia de aminoácidos y una estructura proteica anómalas. La función normal de la inmunoglobulina como anticuerpo suele desaparecer y la estructura tridimensional de la molécula puede estar alterada.

**Figura 3. Estructura de la molécula de inmunoglobulina**



Un aumento de la producción de inmunoglobulina anómala tiene una serie de consecuencias:

- **El exceso de proteína monoclonal se acumula** en la sangre periférica y puede ser excretada en la orina.
- **Las proteínas monoclonales anómalas pueden adherirse** entre sí o a otros tejidos como las células de la sangre, las paredes de los vasos sanguíneos y otros componentes de la sangre. Esto puede reducir el flujo sanguíneo y la circulación y causar el síndrome de hiperviscosidad (*comentado después*).
- **Se producen más cadenas ligeras** de las necesarias para combinarse con las cadenas pesadas y así crear la inmunoglobulina completa. Este exceso de cadenas ligeras se denomina proteína de Bence Jones (*ver sección «Historia comentada»*). La proteína libre de Bence Jones tiene un peso molecular de 22 000 daltons y es suficientemente pequeña como para pasar libremente a la orina.
- **La proteína monoclonal anómala también puede presentar otras características**, como:
  - Unión a los factores normales de la coagulación, lo que aumenta la propensión a las hemorragias, la formación de coágulos o la aparición de flebitis (inflamación de las venas);
  - Unión a nervios, lo que causa neuropatía o a hormonas circulantes, lo que provoca alteraciones metabólicas.
- **Las proteínas libres de Bence Jones también pueden adherirse** entre sí o a otros tejidos (al igual que la molécula de inmunoglobulina completa). En este caso, el resultado final puede ser:
  1. **Amiloidosis AL:** enfermedad en la cual las cadenas ligeras que conforman la proteína de Bence Jones (normalmente lambda) adoptan una conformación plegada en disposición  $\beta$  altamente simétrica y se depositan en tejidos de todo el cuerpo como los riñones, nervios y corazón; o
  2. **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL):** las cadenas ligeras (normalmente kappa) se depositan al azar, pero de una manera menos organizada, y con predilección por las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño tamaño de los ojos y riñones; o
  3. **Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (EDIM):** enfermedad con depósitos de fragmentos de cadenas pesadas, ligeras o de ambas.

Es importante destacar que los análisis de sangre habituales de los pacientes con mieloma pueden dar resultados anormales cuando se evalúan en analizadores automáticos como consecuencia de la hiperviscosidad de las muestras de sangre o porque la proteína puede interferir con las reacciones químicas.

## Historia comentada

*El Dr. Henry Bence Jones fue el primero en investigar la presencia de una proteína extraña en la orina de un paciente con mieloma. Lo que le llamó la atención fue la presencia en la orina de una proteína que se disolvía con el calor, pero precipitaba de nuevo con el frío; demostró que se trataba de cadenas ligeras o proteinuria de «Bence Jones». Resultó que el paciente presentaba también una enfermedad extraña que afectaba a los huesos y que ahora conocemos como mieloma múltiple. A continuación, se expone un breve resumen de los avances en investigación y tratamiento del mieloma y enfermedades relacionadas que se han producido desde entonces hasta la fecha.*

### 1844–1850

Descripción del primer caso de mieloma referido como «mollities y fragilitas ossium» (huesos blandos y frágiles). El primer paciente documentado, Thomas Alexander McBean, fue diagnosticado en 1845 por el Dr. William Macintyre, un médico de Harley Street en Londres. Descubrió el insólito problema de la orina que fue investigado por el Dr. Henry Bence Jones, el cual publicó sus descubrimientos en 1848. En 1846, el cirujano John Dalrymple descubrió y publicó que los huesos afectados por esta enfermedad contenían unas células que posteriormente resultaron ser células plasmáticas. El Dr. Macintyre publicó todos los detalles de este caso de mieloma de Bence Jones en 1850. El Dr. Samuel Solly publicó en 1844 un caso similar de mieloma (Sarah Newbury), pero sin los estudios detallados de la orina.

### 1873

Von Rustizky introdujo el término de «mieloma múltiple» para definir la presencia de múltiples lesiones óseas con células plasmáticas.

### 1889

Otto Kahler publicó una descripción clínica detallada de mieloma múltiple que denominó «enfermedad de Kahler».

### 1890

Ramón y Cajal realizó la primera descripción microscópica detallada de las células plasmáticas.

### 1900

J. H. Wright descubrió que las células del mieloma eran células plasmáticas.

### 1903

Weber apuntó que la afectación ósea por el mieloma (lesiones líticas) se podían ver en radiografías.

### 1909

Weber sugirió que las células plasmáticas de la médula ósea podían ser la causa de la destrucción ósea del mieloma.

### Década de 1930

El diagnóstico habitual de mieloma fue difícil hasta la década de 1930, cuando se usó por primera vez aspirado de médula ósea en una serie larga de

pacientes. El desarrollo de la ultracentrífuga y de la electroforesis de proteínas en suero/orina mejoró tanto las pruebas de detección precoz como de diagnóstico.

### 1953

La inmunoelectroforesis permitió la identificación exacta de la proteína monoclonal del mieloma. La inmunofijación se ha convertido en una técnica más sensible.

### 1956

Korngold y Lipari describieron que la proteína de Bence Jones (BJ) se relacionaba con gammaglobulinas séricas normales así como con proteínas séricas anómalas. En su honor, los dos tipos de proteínas de Bence Jones se denominaron kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ).

### 1958

Descubrimiento de la sarcolisina en la antigua URSS de la que derivó el melfalán. Por primera vez, aparecía una posibilidad de tratamiento.

### 1961

Waldenström destacó la importancia de diferenciar entre gammapatías monoclonales y policlonales. El fue quien relacionó la proteína monoclonal IgM con la macroglobulinemia, como entidad distinta del mieloma.

### 1962

Bergsagel realiza la primera comunicación de tratamiento efectivo del mieloma con melfalán.

### 1964

Korst publica el primer caso de tratamiento efectivo del mieloma con ciclofosfamida. Los resultados con ciclofosfamida eran similares a los comunicados previamente con el melfalán.

### 1969

Alexanian demostró que la combinación de melfalán con prednisona era superior al melfalán solo.

### 1975

Durie y Salmon establecieron el sistema de estadiaje que lleva su nombre. Los pacientes se clasificaron en diferentes estadios (I, II, III, A o B) para evaluar la eficacia de la quimioterapia.

## 1976–1992

Se realizaron varios ensayos con combinaciones de agentes de quimioterapia, como la pauta M2 (VBMCP), VMCP-VBAP y ABCM, con algunos datos de superioridad sobre el uso de MP. Sin embargo, en 1992, Gregory realizó un meta-análisis comparativo que demostró resultados similares para todas las combinaciones.

## 1979–1980

El índice de proliferación, conocido como *labeling index* (análisis del índice proliferativo), fue introducido por vez primera como una prueba para el estudio del mieloma y las enfermedades relacionadas. El “labeling index” (LI) o análisis de la fracción de proliferación se introduce por primera vez como un test en Mieloma y en enfermedades relacionadas. Se identifica una fase de meseta del mieloma, definida como una remisión estable durante  $\geq 6$  meses. Esta fase de meseta constituye un periodo donde la fracción de proliferación (% de LI) de las células plasmáticas residuales de la médula ósea es del 0%.

## 1982

Fefer y Osserman realizan el primer trasplante en gemelos como tratamiento para el mieloma.

## 1983

Se utiliza por primera vez la  $\beta 2$ -microglobulina sérica como factor pronóstico (Bataille, Child y Durie).

## 1984

Barlogie y Alexanian introducen la quimioterapia con VAD (vincristina/adriamicina/dexametasona).

## 1984–1986

Varios investigadores comunican los primeros trasplantes alogénicos realizados en pacientes con mieloma.

## 1986–1996

Se realizan gran número de estudios para evaluar el impacto de la administración de quimioterapia a altas dosis con rescate autólogo de médula ósea o células madre. Se comienza a utilizar tanto el trasplante único (McElwain) como el doble trasplante (Barlogie).

## 1996

- Primer ensayo aleatorizado que indica un posible beneficio de la administración de quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante de médula ósea frente a la quimioterapia estándar (Attal en nombre del grupo IFM, Intergroupe Francophone du Myélome).
- Ensayo aleatorizado que compara el bifosfonato pamidronato frente a placebo demuestra una disminución de las complicaciones óseas («eventos esqueléticos»).

## 1997

Primera prueba de que los virus podrían estar implicados en el desarrollo del mieloma. El mieloma es más frecuente en pacientes con VIH y hepatitis C. Se encontraron virus del herpes humano 8 (VHH-8) en células dendríticas de la médula ósea. Se encontró ARN en la sangre con especificidad para el virus SV40 que causa cáncer en simios.

## 1998

- Se continúan realizando estudios para investigar el papel de la administración de altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo y alogénico. Sigue sin saberse con exactitud los beneficios y la población que se pudiera beneficiar de uno u otro procedimiento. El trasplante realizado como parte del tratamiento inicial de inducción tiene resultados similares que cuando se realiza en la primera recaída.
- Las deleciones en el cromosoma 13 demostraron ser un factor de peor pronóstico tanto para el trasplante como para otros tratamientos.
- Se realiza un nuevo estudio que confirma que la prednisona es útil en el tratamiento de mantenimiento y que prolonga la duración de la remisión. El interferón alfa también demuestra beneficio en la prolongación de la duración de la remisión.

## 1999

- La talidomida demostró ser un tratamiento eficaz en el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída o refractario.
- El trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida, lo que significa administrar dosis bajas de quimioterapia, también conocido como minitrasplante alogénico, resulta ser un método menos tóxico que mantiene el efecto «injerto contra mieloma».
- Un estudio aleatorizado francés no demuestra un beneficio del trasplante doble frente al trasplante único.
- El seguimiento a largo plazo demuestra la utilidad del tratamiento continuado con pamidronato durante un periodo de dos años.

## 2000

Aparecen por primera vez nuevos tratamientos muy prometedores en el tratamiento del mieloma. Se ponen en marcha nuevos ensayos clínicos con fármacos como análogos de la talidomida (p. ej., lenalidomida), análogos de doxorubicina de acción más larga (p. ej., doxorubicina liposomal), trióxido de arsénico, agentes antiangiogénicos (p. ej., inhibidores del VEGF con actividad tirosinasa), agentes

que bloquean la adhesión celular e inhibidores de proteasomas (p. ej., bortezomib).

### 2001

Propuesta de un nuevo sistema de clasificación del mieloma y enfermedades relacionadas

### 2002

- Evidencia de la eficacia de los nuevos agentes en ensayos clínicos como bortezomib (Millennium, fase III) y lenalidomida (Celgene, fase III).
- La talidomida, en combinación con dexametasona, utilizada como primera línea del tratamiento en pacientes con mieloma induce una tasa de respuestas de aproximadamente el 70%.
- En el Reino Unido, el Medical Research Council (MRC) informa de los resultados de los autotrasplantes en el congreso anual de la American Society of Hematology (ASH, sociedad americana de hematología). Se informa de un beneficio global, sobre todo para los pacientes con altos niveles de  $\beta_2$ -microglobulina sérica ( $> 7,5$  mg/l).

### 2003

- Aprobación de bortezomib (PS-341) en los Estados Unidos por parte de la US Food and Drug Administration (FDA, la administración estadounidense de medicamentos y alimentos) como tratamiento para pacientes con mieloma en recaída tras al menos dos líneas de tratamiento previas.
- El MRC informa de que el trasplante autólogo es superior a la quimioterapia convencional y es el segundo estudio randomizado en confirmar la superioridad del trasplante.
- El grupo francés Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) informa tras más de cuatro años de seguimiento, un beneficio para los pacientes que reciben doble trasplante frente a trasplante único. Sin embargo, el beneficio del segundo trasplante no aparece para los pacientes que ya han alcanzado remisión completa con el primer trasplante.
- El grupo de Little Rock (Shaughnessy/Barlogie) demuestra que la enfermedad ósea en el mieloma se asocia con la producción de una proteína denominada DKK-1.

### 2004

- Los resultados del ensayo aleatorizado del grupo Eastern Oncology Cooperative Group (ECOG) que compara talidomida más dexametasona frente a dexametasona sola como tratamiento en pacientes con mieloma que no han recibido ningún tratamiento previo, muestran una tasa

de respuestas del 59% en el grupo que reciben la combinación frente a un 41% en el grupo que recibe sólo dexametasona (criterios ECOG).

- Los resultados de un ensayo aleatorizado multicéntrico que compara bortezomib con dexametasona demuestran una superioridad del tratamiento con bortezomib (*comentado después*).
- Los resultados preliminares de bortezomib como tratamiento de primera línea son excelentes: una tasa global de respuesta del 83% con bortezomib + dexametasona y un 94% con bortezomib + adriamicina + dexametasona y la capacidad para recoger células madre para la realización del trasplante, sin problemas con el injerto.
- Presentación del nuevo sistema de estadiaje del mieloma, el International Staging System (ISS, el sistema internacional de estadiaje).

### 2005

- Dos grandes estudios en fase III muestran que la combinación de lenalidomida más dexametasona es superior a dexametasona sola en pacientes con mieloma en recaída o progresión (tiempo hasta la progresión de más de 15 meses frente a 5 meses).
- Bortezomib recibe la aprobación completa por parte de la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma después de haber recibido una línea previa de tratamiento.
- Se publica el ISS, desarrollado por el International Myeloma Working Group (IMWG, el grupo de trabajo internacional de mieloma) de la International Myeloma Foundation (IMF) (*ver Tabla 5*).
- Numerosos agentes nuevos están en desarrollo precoz.
- La asociación de talidomida al tratamiento estándar melfalán/prednisona muestra un notable beneficio añadido. Se están llevando a cabo varios ensayos de primera línea.

### 2006

- Se están desarrollando y publicando nuevos criterios de respuesta para evaluar el beneficio del tratamiento.
- La lenalidomida recibe la aprobación de la FDA para el tratamiento del mieloma en combinación con dexametasona en pacientes en recaída o progresión que han recibido al menos una línea de tratamiento previa.
- Continúan desarrollándose muchos agentes nuevos.

## 2007

- La FDA acepta una solicitud de uso adicional para bortezomib + más doxorubicina liposomal para el tratamiento de pacientes con mieloma en recaída o refractario que han recibido al menos una línea previa de tratamiento que no incluya bortezomib.
- La combinación de talidomida + dexametasona más doxorubicina liposomal se compara con talidomida + dexametasona en un ensayo en fase III para pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico.

## 2008

- La talidomida es aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency) como parte del esquema MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en el tratamiento de primera línea.
- La FDA aprueba el uso de bortezomib como parte del esquema VMP (bortezomib + melfalán + prednisona) para el tratamiento de primera línea.
- Existen muchos fármacos nuevos en desarrollo y ensayos clínicos en curso. El carfilzomib (PR-171), inhibidor de proteasoma de segunda generación, demuestra resultados prometedores en los primeros ensayos clínicos.
- La FDA aprueba el uso de plerixafor en combinación con G-CSF para movilizar y recoger células madre para el trasplante autólogo en pacientes con mieloma.

## 2009

- Continúan desarrollándose nuevos fármacos; resultados prometedores en ensayos clínicos con inhibidores del proteasoma de segunda generación (Kyprolis y NP-0052); de inhibidores de la histona deacetilasa/HDAC (vorinostat y panobinostat); del inhibidor de la HSP90 (tanespimicina); del anticuerpo monoclonal (elotuzumab); y de los fármacos inmunomoduladores de tercera generación (pomalidomida).
- El análisis del IMWG pone de manifiesto que la citogenética y las anomalías en la Fluorescent In Situ Hybridization (FISH) combinadas con el estadio del ISS son factores pronóstico. Algunos tratamientos con nuevos fármacos vencen el mal pronóstico de los factores de alto riesgo.
- Resultados positivos con el tratamiento de inducción CyborD para mielomas de nuevo diagnóstico.
- El IMWG publica las directrices para el análisis de las cadenas ligeras libres en suero así como las declaraciones y guías de consenso para las técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento del mieloma.

- Varias publicaciones de Landgren apoyan la implicación de características genéticas en la patogenia de la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), y Weiss demuestra que en la mayoría de pacientes el mieloma está precedido por una GMSI.

## 2010

- La FDA aprueba una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo (EEMR) para garantizar el uso seguro de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) que pudieran favorecer el crecimiento tumoral, disminuir la supervivencia y aumentar el riesgo de sufrir reacciones adversas cardiovasculares.
- Identificación preliminar de los receptores de la EPO en células del mieloma.
- Continúan desarrollándose nuevos fármacos; resultados todavía más prometedores en ensayos clínicos con el inhibidor del proteasoma de segunda generación (carfilzomib o Kyprolis); de los inhibidores de la histona deacetilasa/HDAC (vorinostat y panobinostat); del anticuerpo monoclonal (elotuzumab); y de los agentes inmunomoduladores de tercera generación (pomalidomida o Pomalyst).
- Varios estudios sugieren la importancia del tratamiento de mantenimiento con lenalidomida.
- El tratamiento de primera línea con agentes nuevos pudiera ser tan eficaz como el trasplante en pacientes que reúnen los requisitos necesarios.
- El ácido zoledrónico puede tener un efecto antimieloma. La higiene dental adecuada ha reducido la incidencia de osteonecrosis de los maxilares (ONM).
- En el estudio ECOG E403, Rajkumar demuestra superioridad de la combinación de lenalidomida y dexametasona a dosis bajas sobre la lenalidomida más dexametasona a dosis estándar.
- Richardson publica resultados positivos del tratamiento de inducción con RVD (lenalidomida + bortezomib + dexametasona) para los mielomas de nuevo diagnóstico.
- El IMWG publica un documento de consenso sobre el trasplante alogénico, en el que recomienda que en pacientes con mieloma se realice sólo en el contexto de ensayos clínicos.

## 2011

- Aprobación de la administración subcutánea de bortezomib basada en el ensayo internacional en fase III dirigido por Moreau (grupo IFM).

- San Miguel y Landgren señalan la necesidad de redefinir el mieloma múltiple asintomático o quiescente y tratar el de alto riesgo.
- Palumbo publica un nuevo paradigma para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.
- Landgren y el equipo del National Cancer Institute (NCI) demuestran una mayor incidencia de síndrome mielodisplásico y de leucemia mieloide aguda en pacientes con GMSI.
- El estudio CAFE demuestra que la cifoplastia con balón consigue mejores resultados que el manejo no quirúrgico para el tratamiento de las fracturas vertebrales dolorosas por compresión.
- El Grupo español del mieloma múltiple (GEMM) demuestra que la respuesta completa (RC) tras el trasplante de células madre es un «factor pronóstico esencial».
- El grupo italiano demuestra la correlación entre RC y la SLP y SG a largo plazo en pacientes de edad avanzada tratados con nuevos fármacos.
- El IMWG publica guías para el tratamiento de pacientes que son candidatos al trasplante autólogo de células madre.

## 2012

- El carfilzomib (Kyprolis) recibe la aprobación de la FDA para pacientes con mieloma que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, que incluyen bortezomib y un fármaco inmunomodulador, y que presentan progresión de la enfermedad en los 60 días siguientes tras finalizar el último tratamiento.
- El IMWG publica datos sobre la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global tras el tratamiento con fármacos inmunomoduladores y bortezomib, y establece una referencia de supervivencia global media de 9 meses.
- El IMWG publica un documento de consenso sobre la leucemia de células plasmáticas que incluye criterios para el diagnóstico, respuesta y recomendaciones de tratamiento.
- El estudio EVOLUTION con 4 fármacos (bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida y lenalidomida) demuestra que esta combinación no aporta ningún beneficio, pero sí más toxicidad que las combinaciones basadas en 3 fármacos (VCD y VDR).
- Faham presenta una publicación sobre la detección de células del mieloma circulantes en sangre periférica y muestra que es posible identificarlas en el 93% de los pacientes, mediante secuenciación de ADN y ARN con tecnologías de alto rendimiento.
- Los estudios de carfilzomib en tratamientos combinados (KCyD, KRd, KTD, KCyTD) y de pomalidomida en tratamientos combinados (Pd, PKD, PCyPred, BiaxinPD, PcyD, PVDd) demuestran su eficacia y hace que puedan ser considerados «plataformas» de tratamiento a las cuales se añadan otros fármacos.
- Primeros estudios con inhibidores orales del proteasoma, MLN9708 (ixazomib) y ONX0912 (oprozomib).
- Los primeros estudios con un anticuerpo monoclonal anti-CD 38 (daratumumab) demuestran su actividad como agente único.

## 2013

- La pomalidomida (Pomalyst) recibe la aprobación de la FDA para pacientes con mieloma que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, como lenalidomida y bortezomib y que presentan una progresión de la enfermedad en un plazo de 60 días tras finalizar el último tratamiento.
- Los primeros estudios presentados con un anticuerpo monoclonal anti-CD (SAR650984) demuestran su actividad como agente único.
- Mateos y cols. publican los resultados del ensayo que compara la lenalidomida más dexametasona frente a no tratamiento en el MMQ de alto riesgo. El tiempo hasta la progresión y la supervivencia global son más largos de forma significativa en la rama de la lenalidomida/dexametasona.
- El ensayo FIRST del IFM demuestra que el uso continuo de lenalidomida/dexametasona ofrece mejores resultados que la pauta MPT o lenalidomida/dexametasona durante 18 meses, por lo que la EMA ha aprobado esta combinación para su uso en primera línea para pacientes no candidatos a trasplante autólogo.
- La combinación de bortezomib, dexametasona y el inhibidor de la HDAC, panobinostat, prolonga la supervivencia libre de progresión en comparación con la combinación bortezomib/dexametasona en pacientes con mieloma en recaída y/o refractario.
- Dos estudios determinan que la citogenética de las células plasmáticas en pacientes con MMQ predice de manera significativa la progresión a enfermedad activa.
- Paiva y cols. publican un perfil inmunofenotípico para identificar el mieloma de nuevo diagnóstico con rasgos de GMSI y control prolongado de la enfermedad.

- Dispenzieri y cols. clasifican de nuevo el MMQ del más alto riesgo como MM activo que requiere tratamiento.

## 2014

- Palumbo publica un metaanálisis de segundos tumores malignos primarios con tratamiento de lenalidomida e identifica un mayor riesgo con la combinación de melfalán/lenalidomida, pero no con lenalidomida/ciclofosfamida o lenalidomida/dexametasona.
- Al comparar con pacientes control de la misma edad, Drake y cols., descubren que la microarquitectura cortical está debilitada en los pacientes con GMSI.
- Los nuevos métodos de detección de enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo multiparamétrica y secuenciación profunda aportan una mayor sensibilidad para cuantificar la respuesta al tratamiento.
- La FDA aprueba el uso de la evaluación de la EMR mediante citometría de flujo definida por el grupo español como un nuevo criterio de valoración en los ensayos clínicos del mieloma.
- Palumbo y cols. determinan que el tratamiento continuado mejora la SLP1, SLP2 y SG frente al tratamiento de duración determinada.
- La FDA aprueba el uso de la prueba Heavylite® para su uso en el mieloma IgA e IgG.
- Russell publica una prueba de concepto acerca del uso de viroterapia oncolítica sistémica utilizando el virus del sarampión.
- El IMWG publica los criterios actualizados para el diagnóstico del mieloma y define el MMQ de ultra alto riesgo como mieloma.

## 2015

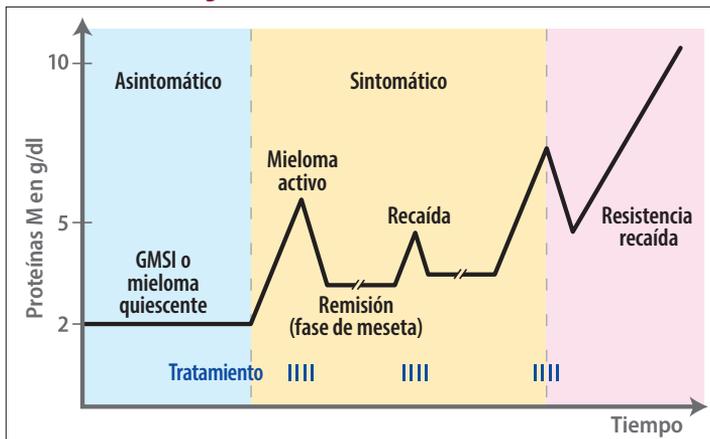
- La FDA y la EMA aprueban el uso de lenalidomida en el tratamiento de primera línea basándose en el ensayo FIRST, con advertencias sobre la extracción de células madre después de cuatro ciclos de tratamiento, sobre el seguimiento estricto de los recuentos sanguíneos y el riesgo de segundos tumores malignos primarios después del trasplante.
- El IMWG publica un informe sobre una escala geriátrica desarrollada por Palumbo y cols para evaluar el estado de fragilidad de los pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple.
- El IMWG publica un documento de consenso sobre el papel de la RM en la evaluación y seguimiento de pacientes con mieloma.
- El IMWG publica un documento de consenso con las recomendaciones para la notificación uniforme de los ensayos clínicos.
- La FDA aprueba el uso de panobisnotat en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, entre las que se pueden encontrarse bortezomib y un fármaco inmunomodulador.
- En noviembre de 2015, la FDA aprueba tres nuevos fármacos para el tratamiento de las recidivas de la enfermedad: daratumumab, el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento del mieloma, seguido de ixazomib, el primer inhibidor del proteasoma por vía oral, y elotuzumab, un anticuerpo monoclonal inmunoestimulador. Los dos últimos están indicados en combinación con lenalidomida y dexametasona.

## Epidemiología

Cerca de 230 000 personas viven con mieloma en todo el mundo. Se calcula que se diagnostican 114 000 casos nuevos cada año. El mieloma es el segundo cáncer sanguíneo en frecuencia y representa alrededor del 12% de todos los cánceres hematológicos diagnosticados. La incidencia también varía en función del país. China, con una incidencia < 1/100 000, es el país con más baja incidencia, frente a incidencias de alrededor de 4/100 000 en la mayoría de países occidentales industrializados. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. El avance en las técnicas diagnósticas, así como el aumento de la esperanza media de vida de la población general explicaría, al menos en parte, el aumento de la incidencia en las últimas décadas. El hecho de que se observe una tendencia a diagnosticar el mieloma en pacientes menores de 55 años implica la influencia cada vez mayor de factores etiológicos medioambientales en los últimos 60 años. Varios estudios recientes han evaluado las causas y la predisposición a padecer mieloma, GMSI y enfermedades relacionadas. Se ha demostrado que la exposición a sustancias químicas medioambientales o laborales contribuye de manera definitiva al desarrollo de la enfermedad. Los bomberos, otros profesionales de servicios de emergencia y personas con ocupaciones con exposición

a agentes tóxicos como granjeros y trabajadores de las granjas, así como personas obesas, presentan un mayor riesgo de padecer mieloma. Comer marisco contaminado con metales pesados o productos químicos puede ser un factor de riesgo de desarrollar mieloma. Otras enfermedades como los trastornos del sistema inmunitario e infecciones pueden ser causas subyacentes o factores desencadenantes. Varios estudios se han centrado en los factores de riesgo genéticos del mieloma.

**Figura 4. Fases de la enfermedad**



## Fisiopatología

El crecimiento incontrolado de las células del mieloma tiene diversas consecuencias como:

- destrucción ósea;
- insuficiencia de la médula ósea;
- aumento del volumen y de la viscosidad plasmática;
- supresión de la producción de inmunoglobulinas normales;
- insuficiencia renal.

No obstante, la enfermedad puede permanecer asintomática durante muchos años, tal como se comenta en el apartado sobre la GMSI. En la fase sintomática, el síntoma más frecuente es el dolor óseo. La proteína M sérica y/o urinaria está elevada y normalmente aumenta en el momento del diagnóstico. (Nota: «M» se usa para monoclonal, mieloma, inmunoglobulina monoclonal y componente M. Aunque no son exactamente idénticos, se usan como sinónimos.) Las fases de evolución del mieloma aparecen representadas en la figura 4. Es importante destacar que, frecuentemente, existen varios periodos de respuesta y remisión. La fisiopatología del mieloma se resume en la Tabla 2 de manera esquemática.

## Enfermedad ósea

Desde que se realizó el primer diagnóstico de mieloma en 1844, se habla de un tipo de enfermedad ósea inusual y particular. Sin embargo, los mecanismos implicados en su desarrollo han sido bastante recientes. El primer hallazgo fue que en los lugares de destrucción ósea había un incremento de células del mieloma, así como un incremento del número de osteoclastos. La comprensión de estos mecanismos ha ido desde la observación que las células del mieloma producen factores activadores de los osteoclastos (FAO) hasta la caracterización de citocinas locales como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  y - $\beta$ ; quimiocinas como MIP-1 $\alpha$ ; y procesos de adhesión celulares que involucran a integrinas como la  $\beta$ 3-integrina. Todas ellas están implicadas en el incremento de producción y actividad de los osteoclastos. Se ha identificado una sustancia denominada ligando del RANK (RANKL) como mediador fundamental en la activación de los osteoclastos. Ahora se comprenden muchos detalles de los mecanismos de la enfermedad ósea en el mieloma. Se han identificado varias dianas para las estrategias del tratamiento.

Además de la activación de los osteoclastos, la otra característica principal de la enfermedad ósea del mieloma es la inhibición de los osteoblastos, responsables de la formación de hueso nuevo y sano. El equilibrio entre la función de los osteoclastos y de los osteoblastos es responsable, en condiciones normales, de la remodelación y reparación óseas. Los mecanismos responsables que alteran este equilibrio en el mieloma no son del todo conocidos y se están investigando. Un descubrimiento

**Tabla 1. Definiciones de GMSI y mieloma**

NOMBRE	DEFINICIÓN
<b>Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenta proteína monoclonal, pero normalmente &lt; 3,0 g/dl</li> <li>• No presenta síntomas CRAB u otros indicadores de mieloma activo</li> <li>• Células plasmáticas monoclonales de la médula ósea &lt; 10%</li> </ul>
<b>Mieloma múltiple quiescente (MMQ) o indolente (MMI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor nivel de enfermedad que en la GMSI: el componente M de la sangre puede ser &gt; 3,0 g/dl y/o las células plasmáticas de la médula ósea entre el 10% y el 60%, pero</li> <li>• No presenta síntomas CRAB u otros indicadores de mieloma activo</li> </ul>
<b>Mieloma activo precoz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células plasmáticas de la médula ósea &gt; 60%</li> <li>• Relación de cadenas ligeras libres en suero &gt; 100</li> <li>• &gt; 1 lesión focal en la RM</li> </ul>
<b>Mieloma activo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presenta proteína monoclonal, y</li> <li>• Uno o varios síntomas CRAB o indicadores de daño orgánico*</li> </ul>

\*Daño orgánico clasificado como «CRAB» o cualquier otro problema clínico importante vinculado a la progresión del mieloma, como infecciones recurrentes o neuropatía no relacionada con el tratamiento

**C** – calcium elevation (aumento del nivel de calcio) (> 10 mg/dl)

**R** – renal dysfunction (disfunción renal) (creatinina > 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 40 ml/min)

**A** – anemia (hemoglobina < 10 g/dl o descenso > 2 g/dl respecto al nivel normal del paciente)

**B** – bone disease (enfermedad ósea) (una o más lesiones osteolíticas detectadas en las radiografías, TC de cuerpo entero o PET/TC)

Para el diagnóstico de **mieloma sintomático** es necesaria la presencia de **uno o más síntomas CRAB** u otro trastorno importante

**Tabla 2. Esquema fisiopatológico**

<b>Hallazgos esqueléticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones osteolíticas únicas o múltiples</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis difusa (osteopenia)</li> </ul>
<b>Efectos asociados de destrucción ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcemia</li> <li>• Hipercalciuria (elevación del calcio en orina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracturas óseas</li> <li>• Pérdida de altura (aplastamiento vertebral)</li> </ul>
<b>Mieloma extramedular (fuera de la médula ósea)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación de partes blandas, más frecuentemente en el área de cabeza y cuello (p. ej. la nasofaringe); también en el hígado, riñones y otras partes blandas como la piel</li> </ul>	
<b>Sangre periférica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Alteraciones de la coagulación</li> <li>• Leucopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Leucemia de células plasmáticas</li> <li>• Células plasmáticas circulantes</li> </ul>
<b>Cambios en las proteínas plasmáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperproteinemia (proteínas elevadas)</li> <li>• Hipervolemia (expansión del volumen)</li> <li>• Inmunoglobulinas monoclonales (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM o cadenas ligeras sólo)</li> <li>• Reducción del anión gap (descenso del sodio sérico)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β2-microglobulina sérica elevada</li> <li>• Descenso de la albúmina sérica</li> <li>• Niveles altos en suero de IL-6 y proteína C-reactiva (PCR)</li> </ul>
<b>Anomalías renales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria, sin leucocitos ni eritrocitos</li> <li>• Alteración tubular con acidosis (síndrome de Fanconi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uremia (insuficiencia renal)</li> <li>• Amiloidosis o enfermedad por depósito de cadenas ligeras y disfunción renal</li> </ul>

reciente e importante es que las estatinas que disminuyen el colesterol (inhibidores de la enzima hidroximetilglutámico-CoA reductasa pueden estimular la actividad de los osteoblastos y promover la creación de hueso sano. Asimismo, tanto el bortezomib como la lenalidomida han demostrado favorecer la remodelación ósea, además de ejercer una potente actividad antimieloma. Se están realizando estudios para investigar más detalladamente el beneficio de varios tratamientos nuevos para la enfermedad ósea.

## Anemia

La anemia es un rasgo característico del mieloma. Aunque un indudable factor causal es el desplazamiento físico de los precursores de la serie roja en la médula ósea por la proliferación de células plasmáticas, existe también una explicación funcional. Hay citocinas y moléculas de adhesión del microambiente medular que inhiben específicamente la producción de células de la serie roja. Dos equipos de investigación han descrito la implicación de la hepcidina (una hormona peptídica que controla la regulación del hierro) en la anemia causada por el mieloma. Su investigación se basó en la hipótesis de que la interleucina-6 (IL-6) y determinadas proteínas morfogenéticas del hueso (BMP, bone morphogenetic proteins), unas citocinas producidas en el mieloma, también parecen regular la hepcidina. La anemia mejora con el tratamiento del mieloma, cuando este es eficaz. La eritropoyetina (EPO) recombinante debe utilizarse con precaución teniendo en cuenta las publicaciones que informan de la relación de la EPO con el crecimiento tumoral y la disminución de la supervivencia en los pacientes con cáncer, así como la identificación de los receptores de la EPO en las células del mieloma.

## Alteración de la función renal

La insuficiencia renal es una complicación frecuente en los pacientes con mieloma. Sin embargo, no quiere decir que todos los pacientes vayan a desarrollarla. En algunos pacientes, las proteínas del mieloma, especialmente cuando son cadenas ligeras de Bence Jones, pueden dañar el riñón por una serie de mecanismos como el daño tubular debido a la gran acumulación de cadenas ligeras que precipitan, los efectos de las proteínas del mieloma que se depositan como amiloide, o el daño tubular selectivo que produce los efectos metabólicos del síndrome de Fanconi. El síndrome de Fanconi es un tipo de daño tubular renal selectivo que cursa con filtración de aminoácidos y proteínas a la orina, y que también puede causar una afectación ósea de tipo metabólico.

Otros factores importantes relacionados con la insuficiencia renal en los pacientes con mieloma son los niveles elevados de calcio o ácido úrico, la infección y el efecto de fármacos como los antibióticos nefrotóxicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o los medios de contraste utilizados en las exploraciones diagnósticas. Una observación importante es el posible efecto tóxico de los medios de contraste con gadolinio usados con la RM. El uso de gadolinio en pacientes con problemas renales deberá ser valorado y discutido. Para prevenir los daños relacionados con estos factores, es especialmente importante que los pacientes con mieloma sean conscientes de este posible daño renal y tomen suficientes líquidos.

## Alteración de la función de otros órganos

Las células del mieloma pueden acumularse en la médula ósea o en distintos tejidos y pueden producir un amplio espectro de potenciales complicaciones.

- **Efectos neurológicos:** el tejido nervioso suele afectarse en los pacientes con mieloma, bien por el efecto directo de la proteína monoclonal sobre los nervios (p. ej., vainas de mielina) bien por depósito de sustancia amiloide en las fibrillas de los nervios, lo que altera su función. Estos efectos provocan neuropatías periféricas que deben distinguirse de otras causas de neuropatía como diabetes o de trastornos nerviosos primarios como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson

y muchos otros. Los pacientes con mieloma son susceptibles a las infecciones, por lo que las infecciones víricas del tejido nervioso son bastante frecuentes, sobre todo por virus de la varicela-zóster (culebrilla), herpes zóster (calenturas), virus de Epstein-Barr (mononucleosis) o citomegalovirus, que pueden provocar una parálisis de Bell (hemiparálisis facial) u otras complicaciones.

- **Plasmocitomas:** pueden aparecer en el hueso o en las partes blandas y producir compresión o desplazamiento de nervios, de la columna vertebral o incluso del tejido cerebral. Estos efectos compresivos suponen una urgencia médica y requieren tratamiento urgente con altas dosis de corticosteroides, radioterapia o neurocirugía.
- **Infecciones:** la predisposición a padecer infecciones es quizás el rasgo más característico de los pacientes con mieloma además de la afectación ósea. El mecanismo responsable para la susceptibilidad a las infecciones no es del todo conocido. La presencia de un mieloma activo en la médula ósea provoca una alteración de la función inmunológica normal, con inhibición de la producción de inmunoglobulinas normales (hipogammaglobulinemia), alteración de la función de los linfocitos T y función activada pero alterada del sistema monocito/macrófago. Algunos estudios indican que los macrófagos activados liberan un factor que estimula la actividad del mieloma y que inhibe la producción de inmunoglobulinas normales y la función de los linfocitos T.

Los pacientes con mieloma son susceptibles a padecer tanto infecciones víricas como infecciones por bacterias encapsuladas como el neumococo. Sin embargo, la presencia de neutropenia y los efectos de la quimioterapia a altas dosis, a los que se añaden los efectos locales de la implantación de catéteres centrales (p. ej., catéteres de Hickman y Groshon o catéteres centrales de inserción periférica), hace que el espectro de infecciones que puedan afectar a los pacientes con mieloma en tratamiento sea muy amplio e incluya infecciones bacterianas, fúngicas y por gérmenes oportunistas.

**De forma resumida, los aspectos fundamentales de las infecciones en los pacientes con mieloma son:**

- **Inmunidad reducida debido al mieloma**
- **Recuento leucocitario bajo** debido a la acumulación de células de mieloma en la médula ósea y/o al efecto del tratamiento.

**No debería ignorarse ninguna infección o posible infección. Es necesaria una consulta rápida para valorar la necesidad de tratamiento inmediato con antibióticos y/o antivíricos.** Muchos pacientes saben cómo actuar en caso de urgencia.

## Tipos de mieloma

El tipo de proteína monoclonal producida varía de un paciente a otro. El más frecuente es IgG y el menos, IgE. La Tabla 3 muestra los porcentajes de los distintos tipos de mieloma. Cada tipo se asocia con patrones de enfermedad con sus

**Tabla 3. Tipos de proteínas monoclonales (%)\***

	%	Totales
1. Séricas		<b>75%</b>
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
	IgE	< 0,01
2. Orina (Bence Jones o cadenas ligeras sólo) tipos κ y λ		<b>11%</b>
3. Dos o más paraproteínas monoclonales	< 1	<b>2%</b>
Sólo cadenas pesadas (G o A)	< 1	
Ausencia de paraproteína monoclonal	1	
4. IgM (en raras ocasiones el mieloma se asocia con macroglobulinemia de Waldenström)		<b>12%</b>
	<b>Total</b>	<b>100%</b>

\* Incluye distintos tipos de GMSI y mieloma así como macroglobulinemia de Waldenström.

Fuente: Datos de 1827 pacientes recogidos y analizados por Pruzanski y Ogrzyzlo, 1970.

pequeñas diferencias. Por ejemplo, el mieloma de IgA suele asociarse con enfermedad fuera del hueso (enfermedad extramedular), mientras que el de IgD suele hacerlo con leucemia de células plasmáticas y daño renal.

## Sintomatología clínica

Aproximadamente el 70% de los pacientes con mieloma presentan dolor de diferente intensidad, normalmente en la columna lumbar o las costillas. La presencia de dolor intenso de aparición repentina puede ser un signo de fractura o aplastamiento de alguna vértebra. Son frecuentes el malestar general y las molestias vagas. Es raro presentar pérdida significativa de peso.

Tanto la neutropenia como la hipogammaglobulinemia (inmunoparesia) aumentan la probabilidad de infecciones. Aunque la neumonía neumocócica es la infección clásica asociada con el mieloma en el momento de su diagnóstico, también pueden aparecer infecciones por otras bacterias, como estreptococos y estafilococos. La infección por *Haemophilus* y virus herpes zóster también son frecuentes.

La hipercalcemia, que tradicionalmente estaba presente en el 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico, produce cansancio, sed y náuseas. La precipitación de cristales de calcio puede contribuir al deterioro de la función renal. Cabe destacar que, en los últimos años, ha bajado la incidencia de

**Tabla 4. Sistema de estadiaje de Durie-Salmon**

ESTADIO	CRITERIOS	MEDIDA DE LA MASA TUMORAL MIELOMATOSA (células del mieloma en mil millones/m <sup>2</sup> )*
<b>ESTADIO I</b> (baja masa tumoral)	<i>Cumple con todo lo siguiente:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel de hemoglobina &gt; 10 g/dl</li> <li>• Nivel de calcio en sangre normal o &lt; 10,5 mg/dl</li> <li>• Radiografía ósea, estructura ósea normal (escala 0) o sólo plasmocitoma óseo solitario</li> <li>• Niveles bajos de producción de componente M               <ul style="list-style-type: none"> <li>nivel de IgG &lt; 5 g/dl;</li> <li>nivel de IgA &lt; 3 g/dl</li> </ul> </li> <li>• Proteinuria de Bence Jones &lt; 4 g/24 h</li> </ul>	600 mil millones*
<b>ESTADIO II</b> (masa tumoral intermedia)	<i>No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III</i>	entre 600 y 1,2 billones*
<b>ESTADIO III</b> (alta masa tumoral)	<i>Cumple uno o varios de los siguientes criterios:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel de hemoglobina &lt; 8,5 g/dl</li> <li>• Nivel de calcio en sangre &gt; 12 mg/dl</li> <li>• Lesiones óseas líticas avanzadas (escala 3)</li> <li>• Niveles altos de producción de componente M               <ul style="list-style-type: none"> <li>nivel de IgG &gt; 7 g/dl;</li> <li>nivel de IgA &gt; 5 g/dl</li> </ul> </li> <li>• Proteinuria de Bence Jones &gt; 12 g/24 h</li> </ul>	> 1,2 billones*
<b>SUBCLASIFICACIÓN</b> (A o B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A: función renal relativamente normal (creatinina sérica &lt; 2,0 mg/dl)</li> <li>• B: función renal anómala (creatinina sérica &gt; 2,0 mg/dl)</li> </ul> <p><i>Ejemplos: Estadio IA (baja masa tumoral con función renal normal); Estadio IIIB (alta masa tumoral con función renal anómala)</i></p>	

\*células del mieloma en todo el organismo

hipercalcemia en pacientes de nuevo diagnóstico al 10%–15%, debido probablemente al diagnóstico más precoz. En Latinoamérica y algunas partes de Asia donde es más frecuente el diagnóstico tardío, la hipercalcemia es más frecuente.

La hiperviscosidad, debida a los elevados niveles de proteína del mieloma, puede producir problemas de hematomas, hemorragia nasal, visión borrosa, cefaleas, hemorragia gastrointestinal, somnolencia y una variedad de síntomas neurológicos isquémicos causados por la disminución del aporte de oxígeno al cerebro. La hiperviscosidad aparece en < 10% de los pacientes con mieloma y en alrededor del 50% de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (con paraproteína IgM o componente M). La tendencia al sangrado es acentuada frecuentemente por la trombocitopenia, junto al hecho de que las proteínas monoclonales se unan a factores de la coagulación o a las plaquetas.

La afectación neurológica puede ocasionar problemas específicos dependiendo de la localización. Los problemas más frecuentes son la compresión de la médula espinal, meningitis y síndrome del túnel carpiano. Aunque los dos primeros se deben a la formación del tumor o infiltración por células del mieloma, el síndrome del túnel carpiano suele deberse al depósito de sustancia amiloide (depósito de proteína de Bence Jones plegada en una conformación  $\beta$  especial).

## Estadaje y factores pronósticos

El pronóstico del mieloma en un paciente concreto está determinado tanto por el número como por las características específicas de las células del mieloma. Estas características específicas incluyen la tasa de proliferación de las mismas, la cantidad de proteína monoclonal que producen y la producción o no producción de varias citocinas y sustancias químicas que dañan o lesionan tejidos, órganos o funciones del organismo. En 1975, se creó el sistema de estadaje de Durie-Salmon (ver Tabla 4). Este sistema ofrece los principales parámetros clínicos en correlación con la masa tumoral de células de mieloma (la cantidad total de células del mieloma presentes en el organismo).

El sistema de estadaje de Durie-Salmon sigue utilizándose en todo el mundo fundamentalmente porque proporciona la mejor relación directa con las manifestaciones clínicas de cada paciente. Los pacientes en el estadio I presentan una enfermedad quiescente. Los pacientes en los estadios II y III presentan un mieloma activo. En el año 2005, el IMWG desarrolló un nuevo sistema de estadaje, promovido por la IMF. Se han recogido datos clínicos y de laboratorio de 10 750 pacientes con mieloma sintomático de nuevo diagnóstico procedentes de 17 instituciones (de América del Norte, Europa y Asia). Los potenciales factores pronóstico fueron evaluados mediante varios análisis estadísticos. La  $\beta$ 2-microglobulina sérica ( $\beta$ 2M-S), la albúmina sérica (Alb-S), el recuento de plaquetas, la creatinina sérica y la edad demostraron ser factores predictores potentes de supervivencia por lo que se analizaron con más detalle.

Una combinación de  $\beta$ 2-microglobulina y albúmina séricas proporcionaron la clasificación en tres estadios más simple y potente y la más reproducible. El ISS fue validado completamente y se muestra en la Tabla 5. En comparación con el sistema de estadaje de Durie-Salmon, el ISS ha demostrado eficacia en pacientes de América del Norte, Europa y Asia, pacientes jóvenes y mayores de 65 años, con tratamientos estándar o autotrasplante, por lo que se ha validado su uso. El ISS es sencillo, se basa en variables fáciles de usar ( $\beta$ 2M-microglobulina y albúmina séricas) y ampliamente usado.

**Tabla 5. Sistema de estadaje internacional (ISS)**

ESTADIO	VALORES
<b>ESTADIO 1</b>	$\beta$ 2M < 3,5 mg/l ALB $\geq$ 3,5 g/dl
<b>ESTADIO 2</b>	$\beta$ 2M < 3,5 mg/l ALB < 3,5 g/dl o $\beta$ 2M = 3,5–5,5 mg/l
<b>ESTADIO 3</b>	$\beta$ 2M > 5,5 mg/l

$\beta$ 2M =  $\beta$ 2-microglobulina sérica, ALB = albúmina sérica

El mieloma también se puede clasificar en función del riesgo genético usando la hibridación fluorescente in situ (FISH) y las características citogenéticas identificadas en las células de mieloma de la médula ósea. Esta clasificación puede tener importantes implicaciones para el tratamiento. La enfermedad de alto riesgo se define como la presencia de cualquiera de las siguientes mutaciones genéticas: t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección de 17p mediante FISH, delección del cromosoma 13 o hipodiploidía mediante citogenética de metafase convencional. Es crucial ser consciente de que el riesgo genético puede influir en la selección del tratamiento. Por ejemplo, el alto riesgo debido a la presencia de t(4;14) se vence con el uso de esquemas de tratamiento que incluyan bortezomib. En varios ensayos de lenalidomida, también se ha observado un efecto positivo de los esquemas que contienen lenalidomida para los pacientes con t(4;14). Un informe reciente del grupo francés IFM indicó que la presencia de t(14;16) ya no era un factor pronóstico predictivo en sus ensayos; los hallazgos del IFM publicados en febrero de 2015 indican que en el caso de recaída temprana, el Pomalyst es un tratamiento eficaz para los que presentan la delección 17p. Se están desarrollando y evaluando nuevos y mejores sistemas de estratificación de los pacientes de acuerdo al riesgo con la esperanza de ofrecer un tratamiento seleccionado de acuerdo a los resultados que se están observando con nuevas combinaciones.

Un nuevo sistema de estratificación del riesgo es el perfil de expresión génica basado en micromatrices que se ha estado usando para evaluar el riesgo tanto al momento del diagnóstico como en caso de recaída en pacientes con mieloma. Alrededor de un 15% de pacientes de nuevo diagnóstico han mostrado un perfil génico de alto riesgo en estudios de perfil de expresión génica en ensayos clínicos. Esos pacientes tienen remisiones completas menos duraderas, así como supervivencia libre de evento y supervivencia global más cortas. Mientras que el perfil de expresión génica tiene el potencial de afinar más el pronóstico que las técnicas de citogenética estándar (cariotipo) y FISH, su uso está actualmente limitado porque no existe una plataforma uniforme para poder ser utilizada en todos los centros del mundo y por la falta de disponibilidad generalizada.

## Definición de respuesta clínica

Para clasificar la respuesta al tratamiento se recomiendan los criterios de respuesta del IMWG (ver Tabla 6). La reducción del componente M se asocia con una mejoría evidente de la clínica (disminución del dolor óseo, aumento del recuento de células rojas de la sangre). Es importante recordar que un porcentaje mayor de respuesta no siempre implica una supervivencia más larga. Cuando existe enfermedad residual, las características de las células del mieloma residuales y resistentes a los fármacos determinan el pronóstico. Estas células del mieloma residuales pueden, o no, tener una tendencia al crecimiento inmediato (recaída). Si no hay nuevo crecimiento, es lo que se denomina «fase de meseta»: enfermedad residual, pero estable. La fracción de células del mieloma resistentes depende principalmente de las características moleculares intrínsecas del mieloma y de la masa tumoral existente o del estadio de la enfermedad pretratamiento. Los pacientes que responden evolucionan de un estadio de alto riesgo a un estadio de bajo riesgo hasta que, idealmente, desaparezcan los signos de mieloma, o alcancen una fase meseta estable, pero con enfermedad residual medible. El tiempo que se requiere para alcanzar la fase meseta es variable, y oscila desde 3 a 6 meses (respuesta rápida) hasta 12 a 18 meses (respuesta lenta) (ver Figura 4).

Como los tratamientos han mejorado, es cada vez más importante valorar de forma muy precisa la respuesta al tratamiento. Además de la profundidad de la respuesta, indicada por RP ( $\geq 50\%$  de mejoría), MBRP ( $\geq 90\%$ ) o RC (100% de reducción de la proteína monoclonal) (ver Tabla 6), se deben considerar incluso respuestas más profundas, así como la duración de estas. Con el aumento de la eficacia de los nuevos esquemas que incluyen combinaciones de distintos fármacos, ahora resulta necesario añadir los términos de «enfermedad mínima residual (EMR)» y «EMR negativa» a los criterios de respuesta, conceptos que antes no eran ni alcanzables ni medibles en los pacientes con mieloma. Ahora no sólo es posible

alcanzar niveles mínimos de enfermedad, sino que se pueden comprobar con la secuenciación de nueva generación y citometría de flujo de nueva generación, un nuevo tipo de citometría de flujo realizado sobre la médula ósea desarrollado en la universidad de Salamanca (España). La FDA ha respaldado esta nueva prueba de citometría de flujo con 8 colores como el medio estándar para medir la profundidad de respuesta en los ensayos clínicos realizados en EE. UU. Además, se incorporará otra prueba nueva, el análisis de isotipos de cadenas pesadas/ligeras (Hevylite®), a los criterios de respuesta como un marcador sanguíneo de actividad de enfermedad de bajo nivel. Los nuevos criterios de respuesta del IMWG que definen la EMR y las pruebas usadas para comprobarla están en desarrollo actualmente.

Los términos importantes son:

- THP (tiempo hasta la progresión): el tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta que se produce una recaída o progresión.
- SLP (supervivencia libre de progresión): el tiempo de supervivencia durante el cual el paciente sigue en remisión\*.
  - SLP1: Palumbo la define como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída.
  - SLP2: el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la segunda recaída, por lo que incluye la duración de las dos remisiones.

*\*Se considera remisión cuando al menos hay respuesta parcial (RP ≥ 50% de mejoría) que dura por lo menos seis meses.*

## Tratamiento

### Descartar GMSI o mieloma asintomático

La primera decisión y la más importante es determinar si se necesita o no tratamiento. Se deberá seguir de cerca a los pacientes con GMSI o mieloma múltiple asintomático o quiescente (*ver Tabla 1*) sin iniciar inmediatamente el tratamiento. Actualmente, hay varios ensayos clínicos que intentan determinar si es posible estimular la regulación del sistema inmunitario del mieloma en estadios precoces o reducir la probabilidad de activar la enfermedad.

Cabe destacar dos estudios finalizados: el ensayo del grupo español (PETHEMA) para el MMQ de alto riesgo en el que los pacientes se observaron o se trataron con lenalidomida y dexametasona, y el estudio del NCI de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona para pacientes con MMQ de alto riesgo. En el ensayo español, la progresión de la enfermedad se retrasó y la SG a los 3 años mejoró de forma significativa en los pacientes que habían recibido lenalidomida y dosis bajas de dexametasona, en comparación con el grupo que sólo fue observado. En el estudio piloto del NCI, presentado en el congreso de la ASH de 2014, los 12 pacientes incluidos obtuvieron una tasa de respuesta completa del 100% con la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona. Además, en 11 de los 12 pacientes que respondieron no se observó enfermedad mínima residual. Actualmente se encuentran en seguimiento para evaluar la duración de la ausencia de enfermedad mínima residual.

En 2010 comenzó y todavía sigue en curso un ensayo grande con la combinación ECOG/SWOG. Los pacientes con MMQ de alto riesgo se han distribuido aleatoriamente en dos grupos: lenalidomida y placebo. En la actualidad hay disponibles muchos otros ensayos para pacientes con MMQ de alto riesgo y algunos de ellos incluyen agentes experimentales. Sin embargo, sigue sin haber una definición universal de MMQ de alto riesgo. Los criterios de MMQ de alto riesgo varían de un ensayo a otro y resulta difícil hacer una definición estándar.

**Tabla 6. Criterios del IMWG para la respuesta del paciente al tratamiento**

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta <sup>1</sup>
<b>Criterios de EMR negativa según IMWG (requieren RC como se define debajo)</b>	
<b>EMR negativa sostenida</b>	EMR negativa en médula ósea (por citometría de flujo Next-Generation Flow o Next-Generation Sequencing) y por imágenes tal como se define debajo, confirmada con un año de diferencia. <sup>2</sup> Evaluaciones subsecuentes pueden ser utilizadas para mayor especificación de la duración de la negatividad (por ej. EMR negativa a 5 años, etc.)
<b>EMR negativa citometría de flujo</b>	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes mediante citometría de flujo Next-Generation Flow <sup>4</sup> sobre 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 <sup>5</sup> células nucleadas o mayor
<b>EMR negativa por secuenciación génica</b>	Ausencia de células plasmáticas mediante secuenciación Next-Generation Sequencing sobre 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 la plataforma Lymphosight <sup>®</sup> (o un método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 10 <sup>5</sup> células nucleadas <sup>5</sup> o mayor
<b>EMR negativa por imágenes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EMR negativa definida por citometría de flujo Next-Generation Flow o Next-Generation Sequencing <b>MAS</b></li> <li>• desaparición de cada área de aumento de absorción del marcador encontrado desde la evaluación basal o un PET/CT<sup>3</sup> precedente</li> </ul>
<b>Criterios de respuesta estándar IMWG<sup>6</sup></b>	
<b>RCe (Respuesta Completa estricta)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RC como se define a continuación M<sup>AS</sup>:</li> <li>• Cociente normal de CLL<sup>10</sup> Y</li> <li>• ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica (cociente <math>\kappa/\lambda \leq 4:1</math> o <math>\geq 1:2</math> para pacientes <math>\kappa</math> y <math>\lambda</math> respectivamente luego de contar <math>\geq 100</math> células plasmáticas)<sup>7</sup> o citometría de flujo de 2- 4-colores en aspirados de médula ósea<sup>5</sup></li> </ul>
<b>RC (Respuesta Completa)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunofijación negativa en suero y orina Y</li> <li>• Desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos Y</li> <li>• &lt; 5% de células plasmáticas en la médula ósea (si EMR celular no se realiza, el primer aspirado de médula ósea debe ser enviado para EMR y la evaluación morfológica no es obligatoria)</li> </ul>
<b>MBRP (Muy Buena Respuesta Parcial)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis O</li> <li>• reducción del 90% o superior de la proteína M en suero MAS</li> <li>• nivel de proteína M en orina &lt; 100 mg por 24 h</li> </ul>
<b>RP (Respuesta Parcial)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción <math>\geq 50\%</math> de la proteína M en suero y reducción <math>\geq 90\%</math> o hasta &lt; 200 mg por 24 h de la proteína M en orina de 24 h <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la proteína M no es medible ni en suero ni en orina, se requiere una disminución <math>\geq 50\%</math> de la diferencia entre los niveles de CLL implicados y no implicados (tumoral y no tumoral) en lugar de los criterios de la proteína M</li> <li>• Si la proteína M no es medible ni en suero ni en orina, ni tampoco pueden medirse las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción <math>\geq 50\%</math> de las células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre y cuando el porcentaje inicial de células plasmáticas de la médula ósea fuera <math>\geq 30\%</math></li> </ul> </li> <li>• Además de los criterios listados más arriba, en caso de estar presentes al inicio, también se requiere una reducción <math>\geq 50\%</math> del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos</li> </ul>
<b>RM (Respuesta Mínima)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción <math>\geq 25\%</math> pero <math>\leq 49\%</math> de la proteína M Y reducción entre 50% y 89% de la proteína M en orina de 24 horas</li> <li>• Además de los criterios mencionados arriba, en caso de estar presente al inicio, también se requiere una reducción de <math>\geq 50\%</math> del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos</li> </ul>

(Tabla 6 continua en la siguiente página)

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta <sup>a</sup>
<b>Criterios de respuesta estándar IMWG<sup>6</sup></b>	
<b>EE (Enfermedad Estable)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (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)</li> <li>• No cumple criterios para RC, MBRP, RP o enfermedad en progresión (EP)</li> </ul>
<b>EP (Enfermedad Progresiva)<sup>8,9</sup></b>	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de un 25% desde el valor de la menor respuesta en uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína M en suero (aumento absoluto debe ser <math>\geq 0.5</math> g/dL)</li> <li>• Aumento de la proteína M en suero <math>\geq 1</math> g/dL, si el componente M fuera menor a 5 g/dL</li> <li>• Proteína M urinaria (aumento absoluto debe ser <math>\geq 200</math> mg/24h)</li> </ul> </li> <li>• En pacientes con niveles de proteína M en suero y en orina no detectables, la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres implicada y no implicada (incremento absoluto debe ser <math>&gt; 10</math> mg/dL)</li> <li>• En pacientes con niveles de proteína M en suero y en orina no detectables y con niveles de CLL implicada no detectable, porcentaje de células plasmáticas en medula ósea independientemente del estado basal (incremento absoluto debe ser <math>\geq 10\%</math>)</li> <li>• Aparición de una nueva lesión(es), aumento <math>\geq 50\%</math> desde el punto más bajo en SPD (suma de los diámetros perpendiculares) de más de una lesión, o aumento <math>\geq 50\%</math> en el diámetro mayor de una lesión previa <math>&gt; 1</math> cm en ejes cortos.</li> <li>• Aumento <math>\geq 50\%</math> en células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 mcl)</li> </ul>
<b>Recaída Clínica</b>	<p>La recaída clínica requiere uno o más de:</p> <p>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 algo que puede ser reportado opcionalmente en la práctica clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo de nuevos plasmocitomas de tejido blando o de lesiones óseas.</li> <li>• 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.</li> <li>• Hipercalemia (<math>&gt; 11.5</math> mg/dL)</li> <li>• Disminución en la hemoglobina <math>\geq 2</math> g/dL no asociada a la terapia</li> <li>• Aumento en la creatinina sérica de 2 mg/dL o más</li> <li>• Hiperviscosidad asociadas a la paraproteína sérica</li> </ul>
<b>Recaída desde RC (para ser usada solo si el punto final es sobrevida libre de enfermedad)</b>	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis</li> <li>• Desarrollo de <math>\geq 5\%</math> de células plasmáticas en medula ósea</li> <li>• Aparición de cualquier otro síntomas de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalemia como se describe debajo)</li> </ul>
<b>Recaída desde EMR negativa (para ser usada solo si el punto final es sobrevida libre de enfermedad)</b>	<p>Uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida del estado de EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por citometría de flujo o secuenciación de última generación estudios por imágenes positivos para mieloma recurrente)</li> <li>• Reparación de la proteína M en suero u orina por inmunofijación o electroforesis</li> <li>• Desarrollo de <math>\geq 5\%</math> de células plasmáticas en medula ósea</li> <li>• Aparición de cualquier otro síntomas de progresión (por ej. nuevo plasmocitoma, lesiones líticas en hueso o hipercalemia como se describe debajo)</li> </ul>

Abreviaturas: EMR, Enfermedad Mínima Residual; RC, respuesta completa; CLL, cadena ligera libre; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; RCe, respuesta completa estricta; MBRP, muy buena respuesta parcial.

## Notas al pie para la Tabla 6

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 solo 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.<sup>106</sup> Las imágenes deben ser realizadas una vez determinada la EMR negativa por MFC o NGS.
4. La citometría de flujo de médula ósea debe cumplir con las guías de Next-Generation Flow (NGF).<sup>29</sup> El método de referencia NGF es una estrategia que utiliza 8 colores y 2 tubos y ha sido extensamente validado. La estrategias del uso de 2 tubos aumente la confiabilidad, consistencia y sensibilidad debido a que la adquisición de células se produce en un mayor número. La tecnología de 8 colores esta 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 mas 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<sup>5</sup>.
5. El ensayo de secuenciación de ADN en médula osea debe ser realizado utilizando un ensayo como Lymphosight® (Sequentia) debido a que es el único validado hasta hoy.
6. Derivado de los criterios de respuesta uniforme internacionales. Durie BG, et al. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73. Definiciones menores de respuesta y clarificaciones derivan de Rajkumar SV et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5. 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 CLL 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 CLL 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 oseas 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 osea 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 medico (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 CLL están basadas en resultados obtenidos con la prueba Freelite. Dejoie et al. han publicado recientemente una comparación entre Freelite y la electroforesis de proteínas en orina para la detección de los componentes de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas monoclonales en mieloma de cadena ligeras y de inmunoglobulina intacta (*Haematologica*, published ahead of print December 3, 2015) que demuestra una sensibilidad aumentada del ensayo Freelite sobre la electroforesis de proteínas en orina para el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

El IMWG ha publicado recientemente los Criterios actualizados para el diagnóstico de mieloma (Rajkumar SV y cols., *The Lancet*) con el objetivo de identificar con precisión «el subconjunto de pacientes con mieloma múltiple quiescente y neoplasia biológica que presentan riesgo inminente de desarrollar síntomas CRAB». Los criterios validados para MMQ «de riesgo muy alto», ahora definido como mieloma activo, son los siguientes:

- presencia de células plasmáticas de la médula ósea de al menos un 60%;
- una relación de cadenas ligeras libres implicadas frente a no implicadas de al menos 100;
- 2 o más lesiones focales en la RM.

Como estos criterios han demostrado estar asociados a un riesgo de progresión a enfermedad activa del 80% o más en un plazo de 18 meses a 2 años, cualquiera de ellos se considera «evento definitorio de mieloma». *Por eso, debería considerarse que los pacientes asintomáticos con cualquiera de esos biomarcadores tienen mieloma activo precoz y deberían recibir tratamiento.* Es un cambio importante en el paradigma del mieloma, ya que los expertos antes mantenían que todos los pacientes asintomáticos deberían ser observados hasta que se manifestaran uno o más de los criterios CRAB. En la actualidad existen herramientas de tratamiento nuevas que previenen la progresión de la enfermedad y que podrían curar el mieloma antes de que cause daños orgánicos, por lo que es obligatorio intervenir en los casos de enfermedad activa precoz.

Se recomienda el tratamiento específico antimieloma cuando el mieloma se vuelve sintomático, lo que se refleja normalmente con un incremento del componente M y/o la aparición de problemas clínicos que requieren tratamiento inminente o síntomas CRAB (ver *Tabla 1*). Las situaciones que requieren tratamiento incluyen la destrucción ósea (lesiones líticas y/u osteoporosis), la insuficiencia renal, la reducción progresiva de los recuentos celulares en sangre periférica (p. ej., anemia, neutropenia), la hipercalcemia, la compresión nerviosa o cualquier otra que suponga daño orgánico o de los tejidos importante por el mieloma o la proteína del mieloma. Estas indicaciones de necesidad de tratamiento pueden resumirse como los criterios CRAB: **C**alcium elevation (hipercalcemia); **R**enal problems (problemas renales); **A**nemia; o **B**one issues (alteraciones óseas). El objetivo global del tratamiento es tratar los problemas específicos para conseguir un control general de la enfermedad. La *Tabla 7* resume los tipos de tratamiento.

**Tabla 7. Opciones de tratamiento del mieloma**

1. Tratamiento de inducción
2. Quimioterapia a altas dosis con trasplante hematopoyético de células madre
3. Uso conservador de la radioterapia para conservar la médula ósea
4. Tratamiento de mantenimiento
5. Tratamiento de soporte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgésicos</li> <li>• Bifosfonatos</li> <li>• Factores de crecimiento</li> <li>• Antibióticos</li> <li>• Tratamientos de urgencia (p. ej., diálisis, plasmaféresis, cirugía, radiación)</li> <li>• Tratamiento antivirico</li> <li>• Correctores/corsés</li> <li>• Cifoplastia/vertebroplastia</li> <li>• Ejercicio</li> </ul>
6. Tratamiento de la enfermedad resistente a fármacos o enfermedad refractaria
7. Tratamientos nuevos y emergentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos inmunomoduladores talidomida, lenalidomida, pomalidomida</li> <li>• Inhibidores del proteasoma por vía i.v. aprobados bortezomib y carfilzomib, e inhibidores orales del proteasoma como oprozomib, ixazomib y marizomib en ensayos clínicos</li> <li>• Inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC) panobinostat; rocinostat (ACY-1215) en ensayos clínicos</li> <li>• Anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7 (elotuzumab) en estudios en última fase de desarrollo clínico en combinación con lenalidomida y dexametasona y en combinación con otros agentes experimentales aprobados</li> <li>• Anticuerpos monoclonales anti-CD38 como daratumumab y SAR650984 en ensayos clínicos</li> <li>• Promotor de varios genes supresores tumorales (selinexor) en ensayos clínicos</li> </ul>

## Revisión de los tratamientos

En la sección de Historia aparece una revisión de toda la evolución de los tratamientos usados en el mieloma. Desde que se introdujo el melfalán por vez primera en 1962, se han utilizado distintas combinaciones de quimioterapia con el objetivo de mejorar los resultados, se han usado pautas de altas dosis de quimioterapia con trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica. En el trasplante de médula ósea o el trasplante de células madre de sangre periférica, el «trasplante» es un «rescate» con médula ósea o células madre sanas una vez que han sido destruidas todas las células madre del cuerpo con altas dosis de quimioterapia (normalmente melfalán).

En la década de los años 1980 y 1990, las dosis altas de melfalán con rescate de células madre eran una de las pocas técnicas disponibles para reducir la carga tumoral del mieloma y conseguir mejores resultados. Con la introducción de la talidomida para el tratamiento del mieloma en 1997, las opciones se ampliaron. Se lograron respuestas completas con un agente oral como fármaco único. Los nuevos fármacos se sucedieron de forma rápida: primero bortezomib (2003); después lenalidomida (2005); carfilzomib (2012); pomalidomida (2013); panobinostat (2015); y en noviembre de 2015 y en una sucesión rápida, daratumumab, ixazomib y elotuzumab. La adición de tres agentes nuevos para el tratamiento del mieloma ha dejado algo confundidos a los médicos a la hora de determinar las mejores combinaciones y secuencias de administración. Sin embargo, lo que ha quedado claro es que no hay ningún tratamiento individual que sea eficaz para todos los pacientes con mieloma y que ningún fármaco como agente único va a poder conseguir la curación por sí solo. Hasta la fecha, lo que ha demostrado una gran eficacia es la combinación de varios fármacos que atacan las células del mieloma a través de múltiples vías. Este concepto fue suficientemente demostrado con los resultados tan anhelados del ensayo multicéntrico SWOG S0777, que se presentaron en la reunión de la ASH de 2015. Este ensayo comparaba el uso de VRD (bortezomib + lenalidomida + dexametasona) con Rd (lenalidomida + dexametasona) en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico. Los datos demostraron que la SLP y la SG eran un año más largas con VRD que con el tratamiento con Rd. Estos datos establecen firmemente la superioridad del tratamiento de primera línea con tres fármacos y confirman la eficacia de la combinación de un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador.

No hay una respuesta única a la pregunta sobre «las mejores» opciones de tratamiento disponibles en 2016. Afortunadamente, hay muchas pautas con las que se obtienen respuestas muy altas y duraderas (remisiones que se prolongan  $\geq 2$  años) y una mayor supervivencia global. La mejor elección para cada paciente depende de factores individuales como la edad, el estadio, la genética, la función renal, las comorbilidades, el coste y, por supuesto, las preferencias personales.

Los pacientes con mieloma deben tener presente la necesidad de comentar y discutir detenidamente con los médicos la elección del tratamiento.

## Opciones para pacientes que no son candidatos para el trasplante de células madre

El enfoque del tratamiento inicial ha cambiado sustancialmente con la introducción de los nuevos agentes talidomida, bortezomib, lenalidomida y carfilzomib. La elección del tratamiento de primera línea debe adaptarse al estado de salud del paciente y a la presencia o ausencia de enfermedad renal, neuropatía periférica y mutaciones genéticas de alto riesgo. En la actualidad, casi todos los pacientes de los EE. UU. reciben un tratamiento de inducción que incluye al menos un fármaco nuevo. Una encuesta reciente sobre registros mostró que las combinaciones de Rd y las de bortezomib se usan con frecuencia similar en el contexto de tratamiento de primera línea; la combinación de talidomida/dexametasona ahora se usa menos, principalmente por la disponibilidad de fármacos inmunomoduladores de nueva generación con menos efectos adversos que la talidomida como trombosis, fatiga, citopenia y neuropatía periférica.

Las Directrices de la NCCN de 2.2016 para el tratamiento de pacientes que no son candidatos a quimioterapia a altas dosis con trasplante de células madre incluyen la combinación de VD (bortezomib + dexametasona) en la categoría 2A, y en la categoría 1 Rd (lenalidomida y dosis bajas de dexametasona), MPV (melfalán + prednisona + bortezomib), MPR (melfalán + prednisona + lenalidomida) y MPT (melfalán + prednisona + talidomida). Sin embargo, la publicación de 2013 del ensayo FIRST del IFM con tres ramas que comparaba el tratamiento continuo con Rd, frente a 18 ciclos de Rd18 (lenalidomida y dosis bajas de dexametasona) y MPT no sólo condujo a las aprobaciones de la FDA y la EMA del tratamiento continuo con Rd como tratamiento de primera línea, sino que también demostró la superioridad del tratamiento continuo con lenalidomida frente a 18 ciclos de Rd o MPT, y al mismo tiempo cuestionó el uso de las combinaciones de melfalán en el tratamiento de primera línea de pacientes de nuevo diagnóstico que no son candidatos para el trasplante de células madre.

El documento de consenso del grupo de trabajo internacional de mieloma (IMWG) para el seguimiento, tratamiento y tratamiento de soporte de pacientes con mieloma no candidatos para el trasplante autólogo estándar de células madre (Palumbo A. y cols. JCO enero, 2014) recomienda que estos pacientes de edad más avanzada y a veces más débiles sean tratados según su estado de salud. Para ello, el Dr. Antonio Palumbo y su equipo de Torino (Italia) desarrollaron una herramienta de evaluación geriátrica (Palumbo A. y cols. *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. [La evaluación geriátrica predice supervivencia y toxicidades en el mieloma del anciano: un informe del IMWG]* Blood Enero 27, 2015) para valorar las comorbilidades y el estado cognitivo y físico. La herramienta predice la mortalidad y el riesgo de toxicidad en pacientes mayores con mieloma, para adaptar al máximo el tratamiento adecuado. Las directrices recomiendan que, aunque suele preferirse tratar a los pacientes débiles y mayores con una pauta de dos fármacos (bortezomib + dexametasona o lenalidomida + dexametasona), los pacientes sanos y de nuevo diagnóstico que no son candidatos para el trasplante deberían ser tratados con pautas de tres fármacos como RVD o su variante con dosis reducidas «VRD lite», CyBorD (ciclofosfamida/bortezomib/dexametasona) y con más frecuencia fuera de los EE. UU., CTD (ciclofosfamida/talidomida/dexametasona) o VMP (bortezomib + melfalán + prednisona) (ver Tabla 8).

En los congresos de 2014 y 2015 de la ASH, la Dra. María-Victoria Mateos, del grupo de Salamanca, presentó datos que demostraban que para los pacientes no candidatos al trasplante, las pautas de VMP y Rd podían administrarse tanto de forma secuencial como alterna, con resultados equivalentes para ambos enfoques.

## Si se ha programado la extracción de células madre

**Una limitación básica para los pacientes candidatos a trasplante es tener que evitar tratamientos de inducción que contengan melfalán, ya que el melfalán puede dañar la médula ósea.** La edad avanzada (> 70 años) no es un freno para el trasplante de células madre. Con cada paciente debe considerarse si la opción del trasplante autólogo es apropiada y debe tenerse en cuenta el estado de salud, los factores de riesgo genéticos, la situación familiar y laboral y la preferencia personal.

**Tabla 8. Opciones de tratamiento de primera línea para pacientes no candidatos al trasplante**

### Pacientes frágiles: Esquemas de dos fármacos

- lenalidomida + dosis bajas de dexametasona (Rd)
- bortezomib + dosis bajas de dexametasona (Vd)

### Pacientes con buena condición general: Esquemas de tres fármacos

- bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRD o RVD)
- VRD a dosis reducidas (VRD-lite)
- bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona (VCD o CyBorD)
- bortezomib + talidomida + dexametasona (VTD)
- ciclofosfamida + talidomida + dexametasona (CTD)
- bortezomib + melfalán + prednisona (VMP)
- VMP ± Rd (secuencial o alternante)
- Otros

Sigue siendo una incógnita si el trasplante autólogo es necesario como tratamiento de primera línea o si se puede ofrecer como una opción ante la primera recaída o más tarde. Esperamos los resultados finales de tres ensayos clínicos en fase III definitivos que responderán a esta pregunta. Se publicaron los datos de un estudio del IFM en fase II con tratamiento de inducción con VRD seguido por quimioterapia a altas dosis y trasplante de células madre autólogo, tratamiento de consolidación con VRD y un año de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida. Demostraron un 20 % más de profundidad en la respuesta tras el trasplante comparada con la conseguida con el tratamiento de inducción con VRD (Roussel M. y cols. JCO julio 2014). Teniendo en cuenta estos y otros datos sobre el trasplante como tratamiento de primera línea, parece razonable realizar el trasplante como parte del tratamiento de primera línea para pacientes candidatos al trasplante hasta que salgan los resultados definitivos de los ensayos en fase III.

El enfoque del tratamiento de primera línea o inducción antes de la extracción de las células madre y quimioterapia a altas dosis con rescate de células madre ha evolucionado y cambiado considerablemente durante las últimas dos décadas. El esquema de inducción estándar ha sido sustituido por combinaciones más eficaces y con menos toxicidad. Las recomendaciones de la versión 2.2016 de la NCCN para la categoría 1 de tratamiento primario para los candidatos a trasplante incluyen VD (bortezomib + dexametasona); PAD (bortezomib + doxorubicina + dexametasona); VTD (bortezomib + talidomida + dexametasona); y Rd (lenalidomida + dexametasona). La extracción de células madre tras la administración de Rd puede necesitar ciclofosfamida o plerixafor añadidos al factor de crecimiento, en lugar de factor de crecimiento solo (p. ej., filgrastim).

En la categoría 2A están incluidas las combinaciones de CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona); VRD (bortezomib + lenalidomida + dexametasona); y CRD (carfilzomib + lenalidomida + dexametasona); en la 2B, otros tratamientos combinados como monoterapia de dexametasona; DVD (doxorubicina liposomal + vincristina + dexametasona); y TD (talidomida + dexametasona). El consenso actual es que los tratamientos combinados con tres fármacos se recomiendan como inducción previa al trasplante autólogo de células madre (ASCT).

## Limitaciones para diversas opciones de inducción

Las pautas con tres fármacos pueden producir respuestas rápidas y presentan tasas de respuesta altas. Las pautas que contienen lenalidomida y dexametasona conllevan un mayor riesgo de formación de coágulos (trombosis venosa profunda o TVP) y requieren la administración de aspirina profiláctica u otro tratamiento anticoagulante. El riesgo de neuropatía es mayor con las pautas que contienen talidomida y bortezomib. Los suplementos como aminoácidos (L-carnitina y L-glutamina) y las vitaminas B6 y B12 pueden ofrecer neuroprotección. Se está desarrollando una nueva prueba con mARN para identificar los pacientes con mieloma con riesgo de neuropatía periférica inducida por bortezomib, y así poder seleccionar el tratamiento con antelación. Se ha demostrado que la incidencia de neuropatía periférica es menor con bortezomib por vía subcutánea que por vía intravenosa. Bortezomib aumenta la susceptibilidad a la infección por herpes zóster. Por tanto, los pacientes que toman bortezomib deberían tomar tratamiento antivírico de forma preventiva.

**Tabla 9. Opciones de regímenes de inducción para pacientes candidatos a trasplante**

<p><b>Esquemas triples basados en Velcade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VCD (CyBorD) (bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona)</li> <li>• VRD (RVD) (bortezomib + lenalidomida + dexametasona)</li> <li>• VTD (bortezomib + talidomida + dexametasona)</li> <li>• PAD (bortezomib + adriamicina + dexametasona)</li> </ul>
<p><b>Esquemas triples basados en Kyprolis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KCD (carfilzomib + ciclofosfamida + dexametasona)</li> <li>• KRd (carfilzomib + lenalidomida + dexametasona)</li> <li>• KTD (carfilzomib + talidomida + dexametasona)</li> <li>• Otros</li> </ul>

El estudio del IFM en fase II mencionado anteriormente en el que los pacientes reciben tratamiento de inducción con VRD, de consolidación con ASCT, VRD y un año de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida puede ser un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes candidatos a trasplante en el futuro. En la citometría de flujo tras finalizar el estudio, en el 68% de los pacientes no se observó enfermedad mínima residual. A los 39 meses de seguimiento, la supervivencia global fue del 100% y ninguno de los pacientes con resultados EMR negativa había recaído. Estos datos son un avance del estudio en curso en fase III de IFM/Dana-Farber. Los resultados se esperan para finales de 2015 o 2016.

Es un reto seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente. Se tienen que considerar los riesgos de tratamiento, respuesta, y duración de remisión, riesgos de neuropatía y TVP, ventajas y costes. La presencia de alteraciones genéticas de alto riesgo o alteración renal puede influir en la decisión a favor de combinaciones con bortezomib. Es crucial establecer un diálogo abierto para discutir los pros y los contras.

## Trasplante

### Altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre

- El papel del trasplante autólogo se ha estudiado mucho, aunque sigue siendo un tema en investigación tanto en los contextos de tratamiento inicial, de las recaídas o como rescate.
- Las altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de células madre han demostrado mejorar tanto las tasas de respuesta como la supervivencia en pacientes con mieloma. No obstante, no es un enfoque curativo. Con la introducción de nuevas combinaciones seguidas de trasplante autólogo de células madre, algunos investigadores están introduciendo la idea de que se puede haber ampliado la supervivencia de un subgrupo de pacientes («bajo riesgo») que pueden conseguir una «curación funcional» (definida como remisión completa durante  $\geq 4$  años).
- Las tasas de remisión completa con altas dosis de quimioterapia como parte del tratamiento programado de primera línea pueden ser ahora  $\geq 90\%$ , incluyendo nuevos fármacos como inducción y tratamientos posteriores al trasplante, y las tasas de SLP se prolongan hasta cuatro años.
- Sigue analizándose el beneficio añadido de incluir el autotrasplante o no y la cuestión de si realizarlo al inicio o retrasarlo hasta la recaída. Se esperan los resultados de tres ensayos clínicos definitivos el próximo año.
- Morbilidad y mortalidad: con el uso actual de factores de crecimiento, antibióticos y otros tratamientos de soporte, la mortalidad relacionada con las altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante es muy baja:  $< 5\%$ . La mayoría de los centros utilizan como pauta de acondicionamiento altas dosis de melfalán solo por vía intravenosa ( $200 \text{ mg/m}^2$ ).

### Recomendaciones actuales

**Se debería recomendar el uso de altas dosis de quimioterapia seguidas de tratamiento autólogo de células madre como parte del tratamiento de primera línea para pacientes con mieloma sintomático de nuevo diagnóstico y que son candidatos para el trasplante.**

- a. La pauta de acondicionamiento estándar es melfalán  $200 \text{ mg/m}^2$ . No se recomienda la radioterapia del cuerpo entero.
- b. No se recomienda el purgado de células madre porque el coste supera el beneficio clínico.
- c. Se recomienda el uso de células madre de sangre periférica sobre las de médula ósea porque la extracción es más sencilla y la recuperación de las cifras tras el trasplante es más rápida.
- d. Los esquemas previos al trasplante se han comentado anteriormente.

### Papel del autotrasplante en el momento de la primera recaída

Durante el proceso de decisión de realizar un autotrasplante se debe valorar el impacto de esperar y realizar el trasplante en caso de recaída. Los resultados de dos estudios aleatorizados franceses y un

estudio retrospectivo de la Clínica mayo han demostrado que la supervivencia global no disminuye si se espera y el trasplante se realiza en el momento de la recaída. Sin embargo, ninguno de estos estudios evaluaron el impacto del tratamiento de inducción con la combinación de un fármaco inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma. Un gran ensayo aleatorizado franco-estadounidense que compara VRD como tratamiento de primera línea frente a VRD + ASCT, mencionado anteriormente y del que todavía no hay resultados, ayudará a determinar si añadir ASCT a los tratamientos nuevos aporta o no un beneficio adicional. La calidad de vida se convierte en una cuestión importante. Por un lado, si el trasplante no se realiza como parte del tratamiento inicial, normalmente es necesario un tratamiento complementario, como el de mantenimiento, con la toxicidad y los efectos secundarios correspondientes. Por otro lado, se aplaza el impacto más importante del trasplante, lo que para algunos pacientes es una mejor elección personal.

## Extracción y almacenamiento de células madre para un uso posterior

En algunos centros, existe una fuerte reticencia a extraer las células madre sin un plan claro acerca de su uso (normalmente inmediato). Esta reticencia deriva de prioridades de protocolos, coste/utilización de recursos para la extracción y el almacenamiento de las células madre, así como de otros numerosos factores. No obstante, muchos pacientes solicitan y quieren que se guarden sus células madre, aunque no sean partidarios de realizar un trasplante de manera inmediata y someterse a quimioterapia a altas dosis.

**Tabla 10. Quimioterápicos más usados**

NOMBRE DEL FÁRMACO		COMENTARIOS
<b>Agentes tradicionales</b>		
melfalán* (M)**	vía oral o i.v.	Mejor agente para ser usado como fármaco único en el tratamiento
ciclofosfamida* (C o CY)**	vía oral o i.v.	Eficacia similar al M, pero con más toxicidad gastrointestinal y genitourinaria y menos daño de las células madre de la médula ósea
prednisona (P)**	normalmente vía oral	Acción directa, funciona bien con M, C y B. No produce supresión de la médula ósea
dexametasona (D)**	vía oral o i.v.	Similar a la prednisona, pero más potente y con más efectos secundarios
<b>Agentes nuevos</b>		
doxorubicina* pegilada, liposomal	vía i.v.	En combinación, actividad prometedora, menos toxicidad que A
bortezomib (B, V o P)**	vía i.v. y vía s.c.	Acción directa, usado solo o en combinación
talidomida (T)**	vía oral	Acción directa, aprobada para su uso en combinación con dexametasona, usada en otras combinaciones
lenalidomida (R o L)**	vía oral	Acción directa, aprobada para su uso en combinación con dexametasona, usada en otras combinaciones
carfilzomib	vía i.v.	Acción directa, usado solo o en combinación
pomalidomida	vía oral	Acción directa, usado solo o en combinación
panobinostat	vía oral	Aprobado para su uso en combinación con bortezomib y dexametasona

\*Agentes alquilantes \*\*Abreviatura común

## Recomendaciones actuales

- Se recomienda la extracción con almacenamiento para un uso futuro con revisión de cada caso.
- Hay razones médicas y científicas para guardar células madre para un uso futuro.
- El trasplante aplazado es una opción de tratamiento viable.
- Un segundo trasplante en la recaída también es posible, especialmente si la primera remisión tras el trasplante ha durado > 2 años (*ver el apartado sobre el «doble» trasplante*).

## El papel del trasplante doble o en tándem

- En el momento actual no queda claro si el trasplante doble o en tándem añade beneficios al trasplante autólogo único.
- Los resultados con el trasplante en tándem planificado (tratamiento total 1, 2, 3, 4 y 5 en la Universidad de Arkansas) han sido satisfactorios. La supervivencia global media ha sido de 68 meses, e incluso superior en algunos subgrupos. El tratamiento total 3, que incorpora el uso de bortezomib, parece ofrecer una respuesta más temprana y un aumento de las tasas de respuesta, aunque los pacientes con factores de riesgo alto, como edad avanzada, LDH elevada, citogenética anómala o enfermedad avanzada, no tienen tantas posibilidades de lograr un beneficio a largo plazo.
- Los estudios comparativos, como los estudios aleatorizados franceses, han demostrado beneficio sobre todo en un subgrupo de pacientes (aquellos que no han alcanzado muy buena respuesta parcial o remisión completa).

## Recomendaciones actuales

- En el momento actual, el trasplante en tándem programado sigue siendo una opción en ensayos clínicos y debería realizarse en centros especializados en este enfoque. Puede considerarse un segundo trasplante programado en pacientes que logran < MBRP a un primer autotrasplante.
- Un segundo trasplante en un paciente que ha respondido bien a un primer trasplante y ha recaído tras > 2 años es una opción útil y viable.
- Guardar y almacenar suficientes células madre para un trasplante adicional en el futuro es adecuado y muy recomendable.

## El papel del trasplante alogénico

- A pesar de los importantes avances médicos de las dos últimas décadas, el trasplante alogénico mieloablatoivo, incluso de un donante familiar HLA idéntico, es un procedimiento de alto riesgo en pacientes con mieloma. La morbilidad y mortalidad precoces relacionadas con el procedimiento son muy altas. Incluso en centros con gran experiencia y gran conocimiento de todos los riesgos, la mortalidad inicial es de al menos un 15% a un 20%. En otros centros, puede llegar al 20% o al 30% o más. Las complicaciones pulmonares suelen ser las más graves para los pacientes con mieloma.
- Las potenciales ventajas del trasplante alogénico son la infusión de células madre libres de mieloma y el efecto injerto contra mieloma. Pero, a pesar de estos factores, la curación a largo plazo es muy rara. Las recaídas siguen produciéndose; aproximadamente un 7% cada año en los seguimientos a largo plazo. La enfermedad injerto contra huésped (EICH) también puede ocasionar problemas y precisar tratamiento y, sobre todo, disminuir la calidad de vida.
- El efecto injerto contra mieloma puede ser estimulado usando infusiones de linfocitos del donante y, de hecho, se han observado beneficios en algunas series.
- En el congreso de la ASH de 2010 (Krishnan y cols.) se presentó un ensayo aleatorizado con grupo cooperativo en el que se evaluaron 710 pacientes para comparar el minitrasplante alogénico o no

mieloablato frente al trasplante autólogo en tándem. Desgraciadamente, este ensayo demostró de forma bastante categórica que la incorporación planificada del minitrasplante alogénico como parte de un enfoque de trasplante doble inicial comporta un riesgo añadido significativo sin ningún beneficio de supervivencia frente al trasplante autólogo doble. Por lo tanto, no se recomienda considerar este enfoque.

### Recomendaciones actuales

- El trasplante alogénico de hermano HLA idéntico convencional no suele recomendarse como primera estrategia porque los riesgos son muy altos.
- Sólo se recomienda el minitrasplante alogénico en un contexto de ensayo clínico. Hay un interés creciente en el uso del trasplante alogénico como tratamiento de primera línea para pacientes de alto riesgo.
- El trasplante de gemelo univitelino o «singénico» es una opción rara, aunque es un procedimiento seguro con buenos resultados, por lo que se recomienda cuando exista la posibilidad.

**Tabla 11. Quimioterapia a altas dosis o régimen de acondicionamiento**

TIPO DE TRASPLANTE	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<b>Autólogo único</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % de remisiones</li> <li>• Al menos tan bueno como el tratamiento estándar en cuanto a la supervivencia global y probablemente mejor para pacientes con <math>\beta</math>2-microglobulina sérica alta</li> <li>• Base para las estrategias que buscan la remisión auténtica o la curación a largo plazo</li> <li>• Los nuevos esquemas «preparatorios» pueden producir remisión completa auténtica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón de recaída similar a la quimioterapia estándar</li> <li>• Más tóxico y caro</li> <li>• No está claramente definido qué pacientes se benefician realmente del trasplante</li> <li>• Puede seguir siendo necesario o estar recomendado el tratamiento de mantenimiento</li> </ul>
<b>Doble trasplante autólogo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La actualización realizada en el año 2002 de los datos del estudio realizado por los franceses indica un beneficio en la supervivencia para los pacientes que no estaban en RC o MBRP</li> <li>• Resultados excelentes con el trasplante en tándem (<i>ver texto</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papel del doble trasplante frente al único todavía no está claro</li> <li>• Mucho más tóxico y caro que el único</li> <li>• Ningún beneficio en la supervivencia si el paciente está en RC o MBRP tras el primer trasplante</li> </ul>
<b>Alogénico convencional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún riesgo de contaminación de las células madre/médula ósea con células de mieloma</li> <li>• Posible efecto injerto contra mieloma para prolongar la remisión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluso en caso de hermanos HLA idénticos, riesgo importante de complicaciones precoces e incluso la muerte (25 %–30 %)</li> <li>• Riesgo de complicaciones impredecible</li> <li>• Restringido a edades &lt; 55</li> <li>• Más tóxico y caro que el autólogo</li> </ul>
<b>Minitrasplante alogénico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma de trasplante alogénico menos tóxica</li> <li>• Quimioterapia preparativa, o régimen de acondicionamiento, normalmente bien tolerada</li> <li>• Resultados en efecto inmune antimieloma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguna quimioterapia antimieloma administrada</li> <li>• Sigue produciendo enfermedad injerto contra huésped</li> <li>• Los beneficios globales todavía no están claros</li> <li>• Riesgo de mortalidad precoz de alrededor del 17 %</li> <li>• No recomendado para los pacientes con mieloma fuera del contexto de ensayos clínicos</li> </ul>
<b>Gemelos idénticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún riesgo de contaminación con células de mieloma el producto a infundir en el trasplante</li> <li>• Mucho menos arriesgado que el trasplante alogénico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún efecto injerto contra mieloma</li> <li>• Necesidad de un gemelo idéntico &lt; 55 años</li> </ul>

## Radioterapia

### La radioterapia es una modalidad de tratamiento importante para el mieloma.

Para pacientes con problemas locales graves como destrucción ósea, dolor intenso o compresión medular, la radioterapia local es tremendamente eficaz. El principal inconveniente es que la radioterapia daña de forma permanente las células madre de la médula ósea en el área de tratamiento. Debe evitarse la radioterapia en campos amplios que afecta grandes zonas de médula ósea normal. Una estrategia general es administrar quimioterapia sistémica para el control global de la enfermedad y limitar el uso de la radioterapia local a las áreas con problemas importantes.

## Tratamiento de mantenimiento

**Fármacos inmunomoduladores:** en 2012, tres ensayos aleatorizados controlados por placebo informaron de un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión cuando se usaba lenalidomida como tratamiento de mantenimiento para el mieloma. Dos de estos tres ensayos evaluaron el mantenimiento posterior al trasplante y el tercero evaluaba el uso de lenalidomida como mantenimiento tras un tratamiento estándar con melfalán. El estudio estadounidense CALGB (McCarthy y cols.) concluyó que lenalidomida a una dosis de 10 mg diarios durante 21 días de cada 28 duplica el tiempo hasta la progresión si se compara con el grupo placebo y se administra a pacientes con enfermedad estable o mejor tras altas dosis de melfalán/ASCT. Los datos de seguimiento del ensayo demostraron que el mantenimiento con lenalidomida también prolonga la supervivencia global. El estudio del IFM demostró que el mantenimiento con lenalidomida prolonga de manera significativa la supervivencia libre de progresión si se administra a pacientes después de un tratamiento de consolidación con ASCT seguido de una dosis menor de lenalidomida para el tratamiento de mantenimiento, pero no influye en la supervivencia global (Attal y cols.).

Un punto en contra de los datos favorables del mantenimiento con lenalidomida es el riesgo bajo, pero mayor, de tumor maligno secundario. Un estudio de seguimiento de Palumbo (grupo italiano) determinó que lenalidomida como agente único no aumenta el riesgo de tumor maligno secundario, sino la combinación de melfalán y lenalidomida, dos agentes que pueden dañar la médula ósea. Esperamos los resultados del seguimiento a largo plazo con los ensayos de mantenimiento con lenalidomida, así como los resultados de varios ensayos sobre tratamiento de mantenimiento con agentes ya aprobados y otros experimentales.

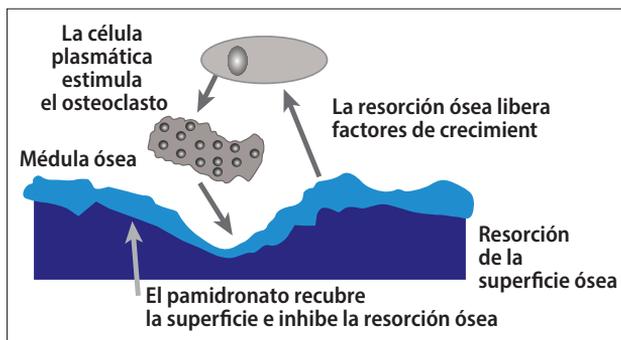
**Velcade:** en agosto de 2012 se publicó un estudio en fase III con HOVON/GMMG en el que se comparaba Velcade, adriamicina y dexametasona (PAD) + mantenimiento con Velcade con vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) + mantenimiento con talidomida. No sólo se consiguió con Velcade una mejora en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global, sino que su uso como tratamiento de mantenimiento administrado en semanas alternas fue bien tolerado y se consiguieron respuestas adicionales. Los resultados iniciales también indicaron beneficios en pacientes con la delección genética de alto riesgo 17p detectada mediante FISH.

## Tratamiento de soporte

**Bifosfonatos** Los bifosfonatos son un tipo de sustancia química que se une a la superficie de los huesos dañados en pacientes con mieloma. Esta unión frena la continuación del proceso de destrucción ósea, puede mejorar la producción de hueso sano y recuperar la densidad y fuerza óseas. Se realizó un estudio aleatorizado con bifosfonato pamidronato, que mostró beneficios en los pacientes que estaban respondiendo al mismo tiempo a la quimioterapia (ver Figura 5). Las recomendaciones del IMWG de 2013 para el tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con el mieloma señalan que debe recomendarse el tratamiento con bifosfonatos en todos los pacientes que reciben tratamiento antimieloma de primera línea, con independencia de la presencia de lesiones óseas en la radiografía convencional. Existen otros bifosfonatos disponibles, como el clodronato, una formulación oral que se utiliza en Europa para el

tratamiento de la enfermedad ósea del mieloma, y el ácido zoledrónico (Zometa), aprobado en Estados Unidos y en Europa como tratamiento de la hipercalcemia y enfermedad ósea. En los ensayos clínicos hay varios tratamientos nuevos para prevenir la pérdida ósea relacionada con el mieloma: denosumab, un anticuerpo monoclonal para el ligando del RANK; BHQ880, un anticuerpo monoclonal anti-DKK1; y sotatercept, una proteína de fusión que estimula el crecimiento de hueso.

**Figura 5. Cómo funciona el pamidronato**



En el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología en 2010, una comparación aleatorizada del ácido zoledrónico con clodronato como parte del ensayo MRC Myeloma XI (Morgan y cols.) puso de manifiesto que el ácido zoledrónico no solo es más eficaz que el clodronato en la prevención de eventos esqueléticos (EE), sino que también demostró una mejora de la supervivencia independientemente de la reducción de EE, lo cual respaldaría la actividad antimieloma del ácido zoledrónico.

Han surgido varios problemas relacionados con el uso crónico del bifosfonato. Dos de estos, el daño renal y la osteonecrosis de mandíbula (ONM), se tratan detalladamente en otras publicaciones didácticas de la IMF (*Myeloma Minute*, *Myeloma Today* y *Understanding Bisphosphonate Therapy*). Ambas enfermedades son afortunadamente poco frecuentes, pero conocer estos posibles problemas es la clave para prevenirlos. La función renal debe controlarse regularmente (especialmente la creatinina sérica antes de cada dosis de tratamiento), sobre todo con el uso de Zometa. Si la creatinina sérica aumenta de 0,5 a 1,0 mg/dl, pueden ser necesarios ajustes de la dosis o de la pauta para pamidronato o Zometa. Para Zometa, uno de los ajustes más simples consiste en ampliar el tiempo de infusión de 15 minutos a 30 o 45 minutos, lo que reduce el riesgo de alteración renal.

En diciembre de 2005 se publicó por primera vez en la revista *The Journal of the American Dental Association* un artículo sobre la opinión de la academia americana de medicina oral en relación al tratamiento de la osteonecrosis de mandíbula (ONM) con bifosfonatos. El artículo se ha actualizado varias veces y más recientemente, en 2014, en un artículo de opinión titulado *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update*. La primera recomendación es la prevención de la ONM relacionada con fármacos mediante controles dentales regulares. Si se detecta un problema, se recomienda encarecidamente la derivación a un especialista (p. ej., cirujano maxilofacial). Debe evitarse cualquier cirugía maxilar mayor antes de realizar una consulta. Deben evitarse las extracciones dentales hasta realizar una consulta. La infección puede requerir tratamiento con antibióticos. En los últimos años, parece que la incidencia de ONM ha disminuido drásticamente con la concienciación del problema y la atención prestada a la higiene dental antes y después de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Sin embargo, han surgido varios problemas con el uso de los bifosfonatos a largo plazo. Aunque las fracturas atípicas (subtrocantéricas) del fémur son raras, hay datos que asocian su aparición con un tratamiento con bifosfonatos durante cinco años o más. En octubre de 2010, la FDA añadió la fractura subtrocantérica del fémur en el apartado «Precauciones y advertencias» del prospecto de la caja de todos los bifosfonatos. Dos publicaciones recientes tratan la posible relación entre los bifosfonatos orales y el cáncer de esófago. Utilizando la misma base de datos, un grupo no encontró ninguna relación (Cardwell y cols.), mientras que el otro señaló un mayor riesgo (Green y cols.). Estos hallazgos requieren un estudio más detallado.

Las recomendaciones del IMWG de 2013 señalan que para pacientes con RC o MBRP, la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos no está clara: deberían administrarse durante al menos 12 meses y hasta un máximo de 24 meses y después, queda a discreción del médico. Para los pacientes con enfermedad activa, que no hayan logrado ninguna respuesta; o que presenten lesiones óseas desde hace más de dos años, el tratamiento con bifosfonatos puede espaciarse a cada tres meses. Las directrices más actuales sobre el papel de los bifosfonatos en el mieloma de la American Society of Clinical Oncology (ASCO, sociedad americana de oncología clínica) (Kyle y cols. *JCO* 2007) recomiendan tratar durante dos años y después considerar la interrupción de los bifosfonatos en pacientes cuya enfermedad ha respondido o esté estable. El uso continuado de bifosfonatos debe ser decisión del médico.

**Antibióticos:** las infecciones son un problema frecuente y recurrente en los pacientes con mieloma. Es necesaria una estrategia minuciosa para el tratamiento de las mismas. El tratamiento con antibióticos se debe empezar inmediatamente si se sospecha una infección activa. El uso de antibióticos preventivos o profilácticos en caso de infecciones recurrentes es controvertido. Un estudio comparativo (URCC/ECOG, Vesole y cols.) presentado en el congreso de la ASH en 2010 concluyó que «el uso de antibióticos profilácticos no disminuye la incidencia de infecciones graves (> grado 3 u hospitalización) ni de ninguna infección durante los 2 primeros meses de tratamiento». Basándose en este estudio, los autores aconsejan no prescribir antibióticos durante los dos primeros meses de tratamiento, sino que se considere su administración en función de cada caso específico. La administración continua de antibióticos profilácticos puede aumentar la posibilidad de generar resistencia a los mismos, pero también puede reducir la posibilidad de sufrir complicaciones infecciosas recurrentes. Puede ser necesario el uso de dosis altas de gammaglobulina en pacientes con infecciones recurrentes agudas y graves. El GM-CSF puede ser útil para mejorar los niveles de leucocitos en un esfuerzo de hacer frente a las complicaciones infecciosas. El uso de G-CSF o GM-CSF es útil en la fase de recuperación tras el trasplante de médula ósea o de células madre. El G-CSF y el GM-CSF también se utilizan en la extracción de células madre.

**Antivirales:** se ha observado un aumento de la incidencia de herpes zóster (culebrilla) en algunas poblaciones de pacientes con mieloma (pero no otros tumores malignos) que son tratados con Velcade.

**Por lo tanto, el tratamiento antiviral profiláctico debe considerarse con el tratamiento con Velcade. También se recomienda administrar una profilaxis antiviral a los pacientes que están recibiendo carfilzomib, un inhibidor del proteasoma de segunda generación. Se advierte a los pacientes con mieloma que no deben vacunarse contra el herpes, ya que es un virus vivo con un riesgo significativo para las personas con un sistema inmunitario comprometido.**

## Tratamiento de la enfermedad refractaria o en recaída

Como ha quedado reflejado en la sección de fisiopatología, un problema frecuente en el mieloma es la recaída, que suele producirse pasados 1–3 años de haber conseguido la remisión. Aunque el tratamiento de mantenimiento puede ser útil para aumentar la duración de la remisión inicial, la aparición de una recaída, lo que es inevitable, requiere de nuevo tratamiento de inducción. A continuación se expone una estrategia global para tratar la recaída de la enfermedad.

Si la primera recaída ocurre después de un periodo de remisión de al menos 6 meses hasta 1 año, la primera estrategia es considerar repetir el mismo tratamiento que produjo la primera remisión. Las directrices de la NCCN indican que «si la recaída se produce después de los 6 meses tras finalizar el tratamiento primario inicial, los pacientes pueden tratarse de nuevo con el mismo tratamiento primario». Alrededor del 50% de los pacientes conseguirá una segunda remisión con el mismo tratamiento de la primera. Esto es particularmente cierto para pacientes cuya remisión haya durado más de un año de duración tras el tratamiento de inducción inicial. Como ejemplo, un paciente que recibió lenalidomida + dosis bajas de dexametasona y ha conseguido una remisión de dos años de duración puede repetir

el tratamiento. Si la remisión ha durado menos de seis meses, entonces se utilizará otro tratamiento alternativo. Ocurre lo mismo si la recaída se ha producido tras un segundo o tercer uso del tratamiento de inducción inicial. Añadir un tercer fármaco al esquema es una consideración importante en este contexto (ver Figura 6).

**Velcade (bortezomib) para la recaída del mieloma:**

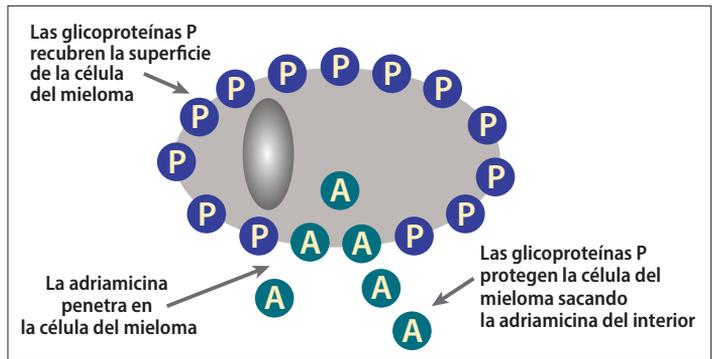
Velcade desempeña un papel crucial como plataforma en que basar los tratamientos combinados para las recaídas (VR, VRD, VCD, etc.). En agosto de 2014 y basándose en el ensayo internacional RETRIEVE en fase II, Velcade fue aprobado en los EE. UU. para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma que habían respondido previamente al tratamiento con Velcade y habían sufrido una recaída al menos seis meses después de finalizar el tratamiento.

**Kyprolis (carfilzomib) para la recaída del mieloma:** se ha evaluado el uso de Kyprolis como fármaco único y en combinación con otros fármacos en ensayos clínicos para pacientes en recaída. Se ha demostrado la seguridad y eficacia en combinaciones como KCyD, KRd, KTD y KCyTD, presentadas en el congreso de 2012 de la ASH. Los resultados finales del ensayo ASPIRE que compara Kyprolis + lenalidomida + dexametasona con lenalidomida + dexametasona en recaídas del mieloma se presentaron en el congreso anual de 2014 de la ASH y demostraron la superioridad de KRd sobre RD. En marzo de 2015 se comunicaron resultados preliminares del ensayo ENDEAVOR que compara Kyprolis + dexametasona con bortezomib + dexametasona en los pacientes con mieloma que han recibido de uno a tres tratamientos anteriores. La supervivencia libre de progresión de los pacientes en la rama de Kyprolis + dexametasona se había duplicado con respecto a la rama bortezomib + dexametasona (18,7 frente a 9,4 meses). El análisis final de este ensayo y de otros ensayos en curso con Kyprolis tendrán que determinar si la dosis de Kyprolis usada en el ensayo ENDEAVOR, más alta que la aprobada, y la cantidad de pacientes del ensayo que habían recibido previamente bortezomib tenía una influencia significativa en los resultados. En el momento de la redacción de este manual todavía no se han publicado los resultados del ensayo con de Kyprolis + Pomalyst + dexametasona en las recaídas del mieloma o mieloma refractario, pero los datos preliminares han mostrado una tasa de respuesta global del 75% con más de 17 meses de supervivencia libre de progresión en pacientes previamente tratados.

Pomalyst también ha demostrado su valor en el caso de recaída en los ensayos con tratamientos combinados (PD, PVD, PCyPred, BiaxinPD, PCyD, KPD). En febrero de 2015 se publicó un artículo del IFM en *Blood* que indicaba que los pacientes con recaída temprana del mieloma o mieloma refractario y deleciones de alto riesgo (17p y/o t[4;14]) mostraban una mejoría en la SLP y SG con Pomalyst y dosis bajas de dexametasona. Son noticias alentadoras.

**Otras opciones:** es importante tener presente que en el mercado hay disponibles varios esquemas con agentes únicos o combinación de varios quimioterápicos para el control de las recaídas de la enfermedad y enfermedades refractarias. En función del problema concreto puede intervenir de varias maneras. Por ejemplo, si la recaída está relacionada con el desarrollo de una o dos lesiones óseas, la radiación en la(s) zona(s) del hueso afectada(s) puede ser un método satisfactorio para controlarla. Si se ha producido una recaída global, la dexametasona como agente individual puede resultar muy útil para conseguir controlar totalmente la enfermedad. El uso de dexametasona es atractivo porque puede

**Figura 6. Células del mieloma resistentes a múltiples fármacos**



administrarse por vía oral y no provoca efectos secundarios significativos, como la pérdida del cabello o la disminución de los valores de recuento de la sangre periférica.

Otro aspecto importante es que la recaída tras la quimioterapia a altas dosis con trasplante tiene, en muchos casos, un perfil similar a la recaída tras esquemas más estándares. Las segundas y en ocasiones terceras remisiones pueden obtenerse después de la recaída tras un trasplante de médula ósea. Actualmente no se sabe con certeza si una segunda quimioterapia a altas dosis con trasplante es la estrategia más adecuada frente a otra estrategia, y la decisión debe basarse en cada caso.

El tratamiento en el contexto de los ensayos clínicos puede ser una opción para pacientes con recaídas del mieloma dado el rápido y continuo desarrollo de nuevos tratamientos para el mieloma.

El tratamiento de soporte es fundamental para el tratamiento del mieloma. Cuando se diagnostica por primera vez, pueden ser necesarias medidas de urgencia como diálisis, plasmaféresis, cirugía y radioterapia para reducir la compresión nerviosa, medular o de otro órgano importante. El tratamiento del dolor es esencial para el manejo inicial de los pacientes con mieloma. Puede ser difícil hasta que se controla la enfermedad inicial. No existe ninguna razón para que los pacientes con mieloma tengan dolor continuo con el abanico de fármacos y estrategias nuevas disponibles. Puede existir reticencia por parte del paciente o del médico a usar métodos para aliviar totalmente el dolor debido a una posible adicción. El control del dolor debe ser siempre una prioridad. Un corrector o corsé puede ayudar

**Tabla 12. Pruebas necesarias para monitorizar la respuesta al tratamiento**

<b>Análisis de sangre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuentos sanguíneos habituales</li> <li>• Bioquímica</li> <li>• Pruebas de función hepática</li> <li>• Niveles de proteína monoclonal del mieloma (<i>electroforesis de proteínas en suero más cuantificación de las inmunoglobulinas</i>)</li> <li>• Determinación de las cadenas ligeras libres en suero (Freelite®)</li> <li>• Determinación de las cadenas pesadas/ligeras en suero (Heavylite®)</li> <li>• β2-microglobulina sérica</li> <li>• Proteína C-reactiva</li> <li>• Índice proliferativo (<i>labeling index</i>) en sangre periférica</li> <li>• Niveles de eritropoyetina sérica</li> </ul>
<b>Orina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orinoanálisis habitual</li> <li>• Proteínas totales en orina de 24 horas, electroforesis e inmunolectroforesis</li> <li>• Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas si la creatinina en suero está elevada</li> </ul>
<b>Evaluación ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serie ósea por radiología convencional</li> <li>• RNM/TAC para problemas especiales</li> <li>• PET/TC con FDG (fluorodesoxiglucosa) de cuerpo entero si el estadio de la enfermedad no está claro</li> <li>• Densitometría ósea (escáner DEXA) como referencia y para valorar el beneficio de los bifosfonatos</li> </ul>
<b>Médula ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirado y biopsia en el momento del diagnóstico y como parte del seguimiento</li> <li>• Evaluaciones especiales para identificar la presencia de factores pronóstico, como FISH y cariotipo (número de cromosomas, traslocaciones, deleciones como 13q- mediante FISH, t[4;14], 1q21, etc.)</li> </ul>
<b>Otras exploraciones (circunstancias especiales)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Neuropatía</li> <li>• Complicaciones renales o infecciosas</li> </ul>

a estabilizar la columna u otras áreas, y reducir el movimiento y por tanto el dolor. Realizar ejercicio moderado también es importante para recuperar la fuerza ósea y la movilidad, y puede ayudar a reducir el dolor generalizado.

## Tratamientos nuevos y emergentes

La mayor parte de los tratamientos nuevos están disponibles en el contexto de los ensayos clínicos. Las fases del ensayo clínico se enumeran en la Tabla 13. Los ensayos clínicos incluyen actualmente una amplia gama de agentes, como los inhibidores del proteasoma, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), los estimuladores del gen supresor tumoral, los agentes quimioterapéuticos y los tratamientos orientados a vías específicas del mieloma. Los pacientes deberían preguntar a sus médicos por la disponibilidad de nuevos ensayos clínicos. En caso de dudas o preguntas, póngase en contacto con la IMF a través de correo electrónico (TheIMF@myeloma.org) o llamando al +1 818-487-7455. *Myeloma Matrix*, una publicación de la IMF que incluye una lista de todos los fármacos que se utilizan actualmente en ensayos clínicos para el mieloma, está disponible en papel con actualizaciones regulares y con la información actualizada en la web de la IMF. La IMF ofrece buenos resúmenes de nuevos tratamientos procedentes de informes de la ASH, ASCO, EHA y el IMWG. Estos resúmenes están disponibles en la página web myeloma.org o llamando a la IMF.

**Tabla 13. Fases de los ensayos clínicos**

I	Evaluación temprana para determinar la dosis, tolerancia y toxicidad en pacientes
II	Evaluación adicional para evaluar la eficacia del tratamiento a la dosis y pauta previamente seleccionadas
III	Comparación del nuevo tratamiento con tratamiento(s) previo(s) estándar para evaluar si el tratamiento nuevo es superior al convencional
IV	Normalmente realizado tras aprobación de la FDA para valorar la relación coste-eficacia, el impacto en la calidad de vida y otras cuestiones comparativas

## Bibliografía

En lugar de notas documentadas, se proporcionan referencias como material de base para cada una de las principales secciones del manual. En cada sección, los artículos están ordenados alfabéticamente por autor.

### General

- Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336:1657-1664.
- Berenson James R. *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press. 2004 ISBN 0-89603-706-1.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM. *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Oxford University Press 2004 ISBN: 0-89603-706-1.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(6):2962-2972.
- Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*, Dunitz M. Taylor and Francis Group, 2002: ISBN 1-901865-50-9.
- Palumbo A, Anderson L. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060.

### Historia

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood, 3rd edition*. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1996.

- Kyle RA. History of multiple myeloma. In: *Neoplastic Diseases of the Blood, 2nd edition*. (Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer CA, eds). New York: Churchill Livingstone, 1991; 325-32.

### Epidemiología

- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- Birmann BM, Giovannucci E, Rosner B, Anderson KC, Colditz GA. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7):1474-1478.
- Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
- Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008; 111(7):3388-3394.

- Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. The epidemiology of myeloma. In: *Myeloma Biology and Management* (Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA eds.). Oxford, England, Oxford University Press: 1995: 127-168.
- Infante PF. Benzene exposure and multiple diagnosis: A detailed meta-analysis of Benzene cohort studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076:90-109.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:23-47.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300
- Kirkeleit J, Riise T, Bratveit M, Moen BE. Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 2008; 19:13-23.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516-2520.
- LeMasters GK, Genaidy AM, Succop P, et al. Cancer risk among firefighters: A review and meta-analysis of 32 studies. *J Occup Environ Med* 2006; 48(11):1189-1202.
- Lynch HT, Ferrara K, Barlogie B, et al. Familial Myeloma. *N Engl J Med* 2008; 259(2):152-157.
- Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr. (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996:946-970.
- Schwartz GG. Multiple myeloma: clusters, clues, and dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6:49-56.

### Enfermedad ósea

- Bataille R, et al. Mechanism of bone destruction in multiple myeloma. The importance of an unbalanced process in determining the severity of lytic bone disease. *J Clin Oncol* 1989; 7:1909.
- Berenson J, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16:593-602.
- Berenson J, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:488-493.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1199-1204.
- Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:1545-1559.
- Durie BGM, Salmon SE, Mundy GR. Relation to osteoclast activating factor production to extent of bone disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1981; 47:21-26.
- Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A, Williams CM. Whole-body (18) F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43:1457-1463.
- Jadvar H, Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:690-694.
- Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:870-873.
- Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19, 558-67.
- Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1164-1172.
- McCloskey EV, et al. A randomised trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 100:317-25.
- Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993; 11:1311-1315.
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:398-400.
- Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117:133-135.
- Roodman GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118(2):462-464.
- Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, 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 II, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- Schirmermeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002.29:361-366.
- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood* 2007; 110(4):1098-1104.
- Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: Diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007; 25(9); 1121-1128.

### Anemia

- Becker, PS, Miller CP, Wood BL, et al. Expression of erythropoietin receptors by plasma cells from patients with multiple myeloma: Potential relevance to pharmacological use of erythropoietin. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8124).
- Maes K et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* Nov 4, 2010; 116(18):3635-3644.

## Sintomatología clínica

- Pruzanski W, Ogryzlo MA. Abnormal proteinuria in malignant diseases. *Adv Clin Chem* 1970; 13:335-382.

## Cromosomas

- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
- Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, 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):4630-4634.
- Dewald GW, Therneau T, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. *Blood* 2005; 106(10):3553-8.
- Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, 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; 82(3):323-341.
- Durie BGM, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Epidemiology and Biology of Multiple Myeloma*. New York: Springer-Verlag, 1991; 137-41.
- Fonseca R, Avet-Loiseau H, et al. International myeloma working group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-2222.
- Jaksic W, Trudel S, Chang H, et al. Clinical outcomes in t(4,14) multiple myeloma: a chemotherapy sensitive disease characterized by rapid relapse and alkylating agent resistance. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7069-73.
- Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive role of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
- Stewart AK: A risk-adapted approach to myeloma therapy. ASCO Educational Book. 2008:380-84 (ISSN:1548-8748).

## GMSI y mieloma asintomático

- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR. A long-term study of prognosis in mono-clonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
- Kyle RA, Greipp PR. Smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980; 302:1347-49.
- Weber DM, et al. Prognostic features of asymptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 1997; 97:810-4.

## Estadaje y factores pronósticos

- Bataille R, Boccadoro M, Klein B, et al. C-reactive protein and  $\beta_2$ -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80:733-7.
- Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pre-treatment serum  $\beta_2$ -microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75:823-30.

- Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 1975; 36:842-54.
- Facon T, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum  $\beta_2$ -microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97:1566-71.
- Gahrton G, Durie BGM, Samson DM, editors. *Multiple Myeloma and Related Disorders, The role of imaging in myeloma*. A Hodder Arnold Publication, Oxford University Press, 2004; pp 155-63.
- Greipp PR, Durie, BGM, et al. International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20.
- Greipp RR, San Miguel JF, Fonesca R, Avet-Loiseau H, Jacobson JL, Durie BGM. Development of an International Prognostic Index (IPI) for myeloma: report of the International Myeloma Working Group. *Haematol J* 2003; 4 (suppl.1): p 7.1, S43-S44.
- Greipp PR, et al. Value of  $\beta_2$ -microglobulin level and plasma cell labeling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72:219-23.
- Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:791-792.
- Jacobson J, Hussein M, Barlogie B, Durie BGM, Crowley J. A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Br J Haematol* 2003; 122:441-450
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516-2520.
- Ludwig H, Durie BGM, Bolejack V, et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood* 2008; 111(8):4039-4047.
- Zojer N, et al. Deletion of 13q14 remains an independent prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization. *Blood* 2001; 95:1925-30.

## Criterios de respuesta

- Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473.
- Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.

## Quimioterapia y radioterapia

- Alexanian R, et al. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:887-90.

- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
- Alexanian R, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208:1680-5.
- Durie BGM, Jacobson J, Barlogie B, et al. Magnitude of Response with Myeloma Frontline Therapy Does Not Predict Outcome: Importance of Time to Progression in Southwest Oncology Group Chemotherapy Trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:1857-1863.
- Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines, a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003; 4:379-398.
- Kumar A, Loughran MA, Durie BGM, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncology* 2003; 4:293-304.
- MacLennan ICM, et al, for the MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992; 339:200-5.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.
- Musto P, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997; 58:314-19.

### Trasplante autólogo

- Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: Results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood* 2008; 111(4):1805-1810.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa A-M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335:91-97.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, 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; 97:2574-2579.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93:55-65.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, 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; 24:929-936.
- Bensinger WI. The Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Multiple Myeloma. *J NCCN* 2004; 2:371-378.
- Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:1110-1120.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35-9.
- Cunningham D, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998; 102:495-502.
- Desikan KR, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high-dose therapy for 100 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95:4008-4010.

### Enfermedad refractaria

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330:484-9.
- Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma—a review. *J Clin Oncol* 1988; 6:889-905.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II multicenter study of the protease inhibitor bortezomib (VELCADE® formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617.

### Citocinas y señales de transducción

- Bladé J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncology* 2000; 77-84.
- Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM et al. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. *Blood* 2004; 104:607-618.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322:1693-9.
- Mandelli F, et al. Maintenance treatment with alpha 2b recombinant interferon significantly improves response and survival duration in multiple myeloma patients responding to conventional induction chemotherapy. Results of an Italian randomized study. *N Engl J Med* 1990; 322:1430.

- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103:3960-3963.
- Fernand JP, Ravaud P, Chevert S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: upfront or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131-3136.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55-65 years: long term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9277-9233.
- Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-2480.
- Gore ME, Viner C, Meldrum M. Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet* 1989; 14:879-882.
- Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic stem cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2273-81.
- McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2:822-824.
- Mehta J, Powles RL. Autologous blood and marrow transplantation. In: Leukaemia and Associated Diseases. (Whittaker JA, Holmes JA, eds). Oxford: Blackwell Science, 1998; 455-81.
- Roussel M 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 Myelome. *J Clin Oncol* July 14, 2014.

### Trasplante singénico y alogénico

- Bensingler WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787-2793.
- Bensingler WI, Demirel, T, Buckner CD, et al. Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:527-31.
- Durie BGM, Gale RP, Horowitz MM. Allogeneic and twin transplants for multiple myeloma: an IBMTR analysis. Multiple myeloma. From biology to therapy. Current concepts. *INSERM*, Mulhouse, 24-26 October, 1994 (abstract).
- Gahrton G, et al. Progress in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (suppl. 1): S54.
- Gahrton G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996; 92:251-254.
- Maloney DG, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al. Combining an allogeneic graft-vs.-myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11. pt 1): 435a Abstract 2063.
- Samson D. The current position of allogeneic and autologous BMT in multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma* 1992; 7:33.

### Mantenimiento

- Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28:15 (suppl; abstr 8018).
- McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s (suppl; abstr 8017).

### Tratamiento de soporte

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102.
- Bertolotti P, Bilotti E, Colson K, et al. Management of side effects of novel therapies for multiple myeloma: Consensus statements developed by the International Myeloma Foundation's Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):9-12.
- Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304:657-663.
- Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:4784-4790.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994; 343:1059-1063.
- Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K, IMF NLB. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):53-62.
- Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of the oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341:c4444 doi:10.1136/bmj/c4444.
- Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2008; 22:1479-1484.

- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy. *Arch Int Med* 1990; 150:863-69.
  - Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
  - Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2464-2472.
  - Ludwig H, Fritz E, Kotsmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 233:1693-1699.
  - Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:Suppl2:S24-32.
  - Miceli T, Colson K, Gavino M, Lilleby K, IMF NLB. Myelosuppression associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):13-19.
  - Morgan G, Davies F, Gregory W, et al. Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. *J Clin Oncol* 2010; 28:15s, (suppl; abstr 8021).
  - Oken M, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-28.
  - Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in trans-fusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma—a randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87:2675-2682.
  - Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22:414-423.
  - Rajkumar SV, Durie BGM. Eliminating the complete response penalty from myeloma response criteria. *Blood* 2008; 111(12):5759.
  - Rome S, Doss D, Miller K, Westphal J, IMF NLB. Thromboembolic events associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):21-27.
  - Smith LC, Bertolotti P, Curran K, Jenkins B, IMF NLB. Gastrointestinal side effects associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):37-45.
  - Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S, IMF NLB. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nursing* 2008; S12(3):29-35.
  - Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009; 115:229-232.
- Tratamientos nuevos**
- Arzoumanian V, Hoering A, Sawyer J, et al. Suppression of abnormal karyotype predicts superior survival in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:850-855.
  - Barlogie B, Anaissie E, Bolejack V, et al. High CR and near-CR rates with bortezomib incorporated into up-front therapy of multiple myeloma with tandem transplants. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7519.
  - Barlogie B, Desikan KR, Eddelman P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 32:45-59.
  - Barlogie B, Shaughnessy Jr. JD, Crowley J. Duration of survival in patients with myeloma treated with thalidomide. *New Engl J Med* 2008; 359(2):210-212.
  - Berenson JR, Boccia R, Sigel D, et al. Efficacy and safety of melphalan, arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II, single-arm study. *Br J Haem* 2006; 135:174-183.
  - Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma *Lancet Oncology* 2004; 5(July) 1-16.
  - Dimopoulos MA, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22:1343-1353
  - Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomized trial. *The Lancet* 2007; 370:1209-1218.
  - Harousseau J-L, Marit G, Caillot D, et al. VELCADE/ dexamethasone vs VAD as induction treatment prior to ASCT in newly diagnosed multiple myeloma: A preliminary analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase 3 trial. *Blood* 2006; 108:abstract #56.
  - Hussein MA, Mason J, Ravandi F, Rifkin R. A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma; a preliminary report. *Blood* 2001; 98: 378a.
  - Jagannath S, Durie BGM, et al. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:776-83.

- Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3):1101-1109.
- Niesvizky R, Jayabalan DS, Furst JR, et al. Clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone combination therapy as primary treatment of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7545.
- Oakervee HE, Popat R., et al. PAD combination therapy (PS341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 129:755-62.
- Orłowski RZ, Peterson BL, Sanford B, et al. Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin as induction therapy for adult patients with symptomatic multiple myeloma: Cancer and Leukemia Group B study 10301. *Blood* 2006; 108: abstract #797.
- Orłowski RZ, Zhuang SH, Parekh T, et al. The combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib significantly improves time to progression of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone: results from a planned interim analysis of a randomized phase III study. *Blood* 2006; 108: abstract #404.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109(7):2767-2772.
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2007; 111(8):3968-3977.
- Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Combination of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) for relapsed multiple myeloma: results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 2006; 108: abstract #407.
- Palumbo A, Flaco P, Falcone A, et al. Oral Revlimid® plus melphalan and prednisone (R-MP) for newly diagnosed multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II study. *Blood* 2006; 108: abstract #800.
- Palumbo A, Bertola A, et al. A prospective randomized trial of oral melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) vs. oral melphalan, prednisone (MP): an interim analysis. [abstract] *Blood* 2005; 104(11):63a. Abstract 207.
- Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22:1419-1427.
- Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM 003). *Blood* 2006; 108: abstract #795.
- Rajkumar SV, Rosinal L, Hussein M, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2171-2177.
- Rajkumar SV, Hayman SR. Controversies surrounding the initial treatment of multiple myeloma. ASCO Educational Book 2008; 369-374.
- Rajkumar SV and Kyle R. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80(10):1371-1382.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callender N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2006; 108: abstract #799.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. *Blood* 2005; 106:2.
- Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with CC-5013 (lenalidomide; Revlimid) plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2004; 104:98a. Abstract 331.
- Richardson PG, Jagannath S, Avigen DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-VEI) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase 1 trial. *Blood* 2006; 108: abstract #405.
- Richardson P, Schlossman RL, Hideshima F, et al. A Phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:775a.
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113-3120.
- Richardson PG, Chanan-Khan A, Schlossman R, et al. Single-agent bortezomib in previously untreated, symptomatic multiple myeloma (MM): results of a phase 2 multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract #7504.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor PS341 in multiple myeloma patients with relapsed/refractory disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 11a.
- San-Miguel J, Harousseau J-L, Joshua D, Anderson KC. Individualizing treatments of patients with myeloma in the era of novel agents. *J Clin Oncol* 2008; 26(16):2761-2766.
- Thomas D, Cortes J, O'Brian SM, et al. R115777, a farnesyl transferase inhibitor (FTI), has significant anti-leukaemia activity in patients with chronic myeloid leukaemia (CML). *Blood* 2001; 98:727a.

# 10 STEPS TO BETTER CARE<sup>®</sup>

## UNA HERRAMIENTA ÚNICA PARA LA INFORMACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

Uno de los aspectos más desalentadores al ser diagnosticado de mieloma múltiple (MM) es entender una enfermedad desconocida y bastante complicada. Desde el diagnóstico hasta la supervivencia a largo plazo, *10 Steps to Better Care*<sup>®</sup> le guiarán por el trance del MM:

- 1. Conozca la enfermedad. Obtenga el diagnóstico correcto.**
- 2. Las pruebas realmente necesarias.**
- 3. Opciones de tratamiento de primera línea.**
- 4. Tratamiento de apoyo y cómo recibirlo.**
- 5. Trasplante: ¿necesita uno?**
- 6. Evaluación de la respuesta: ¿está funcionando el tratamiento?**
- 7. Consolidación o mantenimiento.**
- 8. Seguimiento del mieloma: control sin misterio.**
- 9. Recidiva (recaída): ¿necesita cambiar de tratamiento?**
- 10. Nuevos ensayos: cómo encontrarlos.**

Visite [10steps.myeloma.org](http://10steps.myeloma.org) para comprender mejor la enfermedad y el diagnóstico, y siga los pasos para conocer las mejores pruebas, tratamientos, tratamiento de apoyo y ensayos clínicos disponibles actualmente.

Como siempre, la International Myeloma Foundation (IMF) le anima a que comente detenidamente con su médico todos los aspectos clínicos. La IMF pone a su disposición las herramientas para comprender y tratar mejor su MM. Visite la página web de la IMF ([myeloma.org](http://myeloma.org) o [es.myeloma.org](http://es.myeloma.org)) o póngase en contacto con la línea directa de información de la IMF llamando al +1 800-452-2873 o +1 818-487-7455. Su personal está compuesto por especialistas cualificados que responderán a sus preguntas. La misión de la IMF es ayudarle.

*Esta guía del IMF para la educación del paciente se ha realizado  
con la aprobación del Hospital Clínic de Barcelona.*



12650 Riverside Drive, Suite 206  
North Hollywood, CA 91607 EE. UU.

Teléfono:

+1 800-452-2873(EE. UU. y Canadá)

+1 818-487-7455(internacional)

Fax: +1 818-487-7454

**TheIMF@myeloma.org**

**myeloma.org**