

# MIELOMA MÚLTIPLE

ONCES17NP01420

## INTRODUCCIÓN

El primer precedente importante sobre el descubrimiento de la enfermedad se remonta a 1847 cuando el Dr Henry Bence Jones, estudiando muestras de orina de pacientes afectados, describió las proteínas que actualmente llevan su nombre. En 1873 Rustizky acuñó el término “mieloma múltiple” para resaltar las variadas y numerosas lesiones óseas presentes. James Homer Wright a principios del siglo XX publicó sus descubrimientos con los plasmocitos demostrando que eran las células malignas del mieloma. En 1927 Arinkin introdujo el aspirado de médula para el diagnóstico y posteriormente en 1939 Longsworth describió el pico monoclonal que caracteriza la enfermedad. Bergsagel en 1962 informó que el melfalán podía inducir remisiones en un tercio de los pacientes <sup>(1)</sup>. A partir de entonces y durante muchos años la terapia con melfalán y corticoides constituyó el tratamiento estándar del mieloma. En los años noventa se empezó a utilizar el trasplante autólogo de médula ósea como terapia consiguiendo incrementos significativos en la supervivencia global (SG). Posteriormente, el descubrimiento de la actividad antimieloma de la talidomida en 1998, y su aplicación en la terapéutica que permitió obtener respuestas duraderas en pacientes refractarios o en recaída, supuso una revolución en el tratamiento del mieloma. Los estudios con talidomida revelaron que su actividad antitumoral no era solamente debida a los efectos sobre la célula maligna sino también sobre el microambiente celular en la médula ósea y la regulación del sistema inmune contra el tumor. Esto abrió las puertas a nuevas líneas de investigación sobre

la patología del mieloma incluyendo las bases moleculares, los sistemas de señalización celular y el papel del sistema inmune, lo que permitió el desarrollo de nuevos fármacos. El descubrimiento de la función del proteasoma, así como el desarrollo del bortezomib, un fármaco que inhibía su actividad supuso también un salto cualitativo importante. En la última década, los avances en citogenética, las mejoras en las técnicas de diagnóstico y sobre todo el desarrollo de nuevas terapias cada vez más dirigidas buscando factores predictivos de respuesta, abren la puerta a un futuro donde el objetivo es la curación de la enfermedad.

### **EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO:**

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más frecuente tras el linfoma, constituyendo aproximadamente un 10% de las hemopatías malignas diagnosticadas. En España la incidencia del mieloma múltiple está en torno a 5 personas por 100.000 habitantes y año <sup>(2)</sup>. En Estados Unidos la American Cancer Society estima que en el año 2016 se diagnosticarán unos 30.330 casos nuevos de MM y unas 12.650 personas fallecerán a causa de esta enfermedad <sup>(3)</sup>. Es más frecuente en individuos de raza negra que en blancos, aproximadamente el doble, y afecta principalmente a personas en la sexta década de la vida siendo solamente un 15% de los casos diagnosticados antes de los 50 años.

En la actualidad no se conocen las causas que originan el mieloma múltiple. Se han señalado como factores de riesgo potenciales la exposición ambiental a ciertos tóxicos como pesticidas o herbicidas y ciertas actividades profesionales (madereros, curtidores, trabajadores del petróleo) <sup>(4)</sup>.

Actualmente hay estudios que señalan también la obesidad como factor de

riesgo. No obstante, muchos datos epidemiológicos en relación al entorno ambiental, estilo de vida y exposición profesional no son muy consistentes. Como ocurre con otras patologías tumorales, la exposición a radiaciones también es considerada como factor de riesgo. La infección por ciertos virus como el VIH y el virus Herpes 8 se ha relacionado igualmente con un incremento en el riesgo de sufrir la enfermedad. Existen factores genéticos asociados, de hecho el riesgo de mieloma está aumentado en individuos con dos o más miembros de la familia diagnosticados de mieloma múltiple. En cuanto a las alteraciones citogenéticas, distintos trabajos han relacionado alteraciones cromosómicas, sobre todo en el cromosoma 14, con el origen del mieloma.

## **ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS**

El mieloma múltiple y sus variantes son un tipo de gammapatía monoclonal. Las gammapatías monoclonales son un conjunto de trastornos patológicos originados por una proliferación clonal de células plasmáticas derivadas de la serie linfocítica B, que producen un tipo de inmunoglobulina de carácter monoclonal <sup>(5)</sup>.

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple han evolucionado desde un estado de pre-malignidad denominado gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). La GMSI está presente aproximadamente en el 1% de la población sana por encima de 50 años y progresa a mieloma o a una enfermedad maligna relacionada con un ritmo del 1% anual. De acuerdo con la evidencia disponible parece que todos los pacientes con MM han presentado previamente una GMSI detectada o no <sup>(6)</sup>. En algunos pacientes puede reconocerse clínicamente un estado intermedio pre-maligno pero más

avanzado, denominado mieloma quiescente, indolente o asintomático. Este estado progresa a mieloma a un ritmo aproximado de un 10% anual en los 5 primeros años tras el diagnóstico, 3% por año en los siguientes 5 años y 1,5% por año después. Esta tasa de progresión está muy influenciada por la citogenética de la enfermedad; pacientes con t (4;14), delección 17 p y amplificación 1 q parecen tener mayor riesgo de progresión de mieloma asintomático a mieloma múltiple.

En la patogénesis del mieloma múltiple, como sucede en la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) y en el mieloma asintomático, determinadas traslocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32, inician y mantienen el clon proliferativo, lo que además se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes, especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3. La progresión de la enfermedad se caracteriza por una inestabilidad genética que conlleva alteraciones como la mutación de ras, metilación de p16, traslocaciones secundarias, alteraciones del oncogen myc, mutación de p53 y alteraciones del microambiente. Las citocinas liberadas por las células plasmáticas, sobre todo interleukina (IL)6, IL-1 y el receptor soluble de la IL-6, actúan como factores de crecimiento y favorecen la supervivencia de las células tumorales. Además, el aumento de mediadores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), favorecen la angiogénesis y facilitan la proliferación de las células del mieloma.

Todas estas alteraciones patológicas que dan lugar a diferentes cambios en la célula plasmática normal y en el microambiente celular se pueden describir en un modelo de progresión con distintas fases (Figura 1).

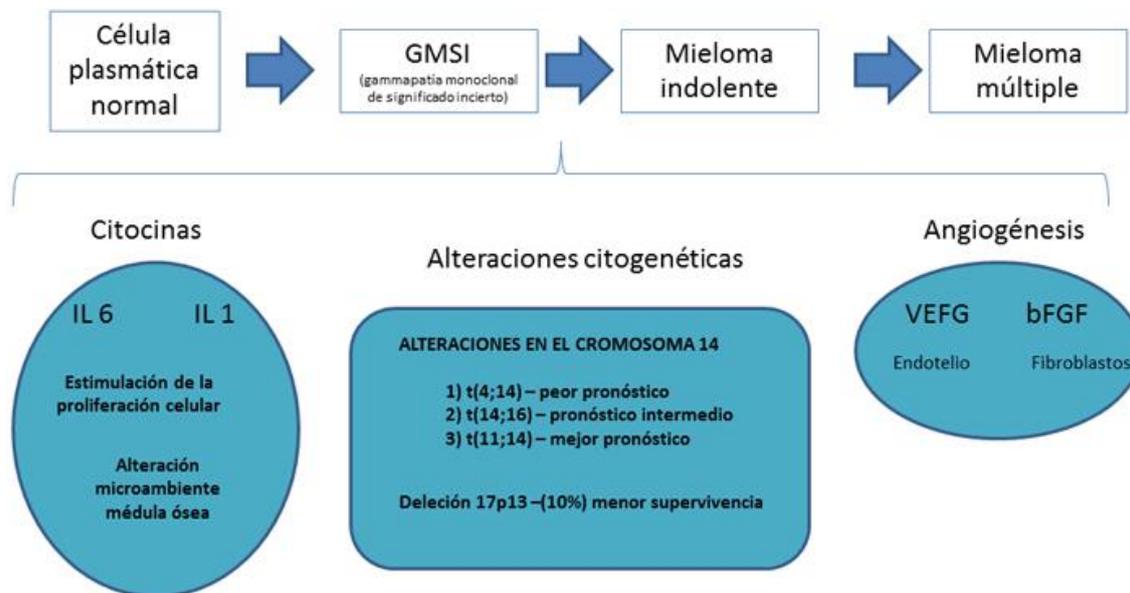


Figura 1. MODELO DE PROGRESIÓN DE LA PATOGÉNESIS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extraóseo se consideran formas especiales de mieloma, caracterizadas por la presencia de una lesión única ósea o en tejidos blandos debida a células plasmáticas. En este caso la médula ósea no está afectada y el componente monoclonal está ausente o es de poca cuantía. La incidencia de plasmocitoma solitario es baja (3-5% de las neoplasias de células plasmáticas).

### **FISIOPATOLOGÍA:**

La fisiopatología del mieloma es compleja e intervienen factores derivados de la proliferación de células plasmáticas, su infiltración en médula ósea, secreción de la paraproteína o componente monoclonal e interacciones de las células con el microambiente celular. Todo ello desencadena una serie

de alteraciones orgánicas a distintos niveles con manifestaciones clínicas asociadas (Figura 2).

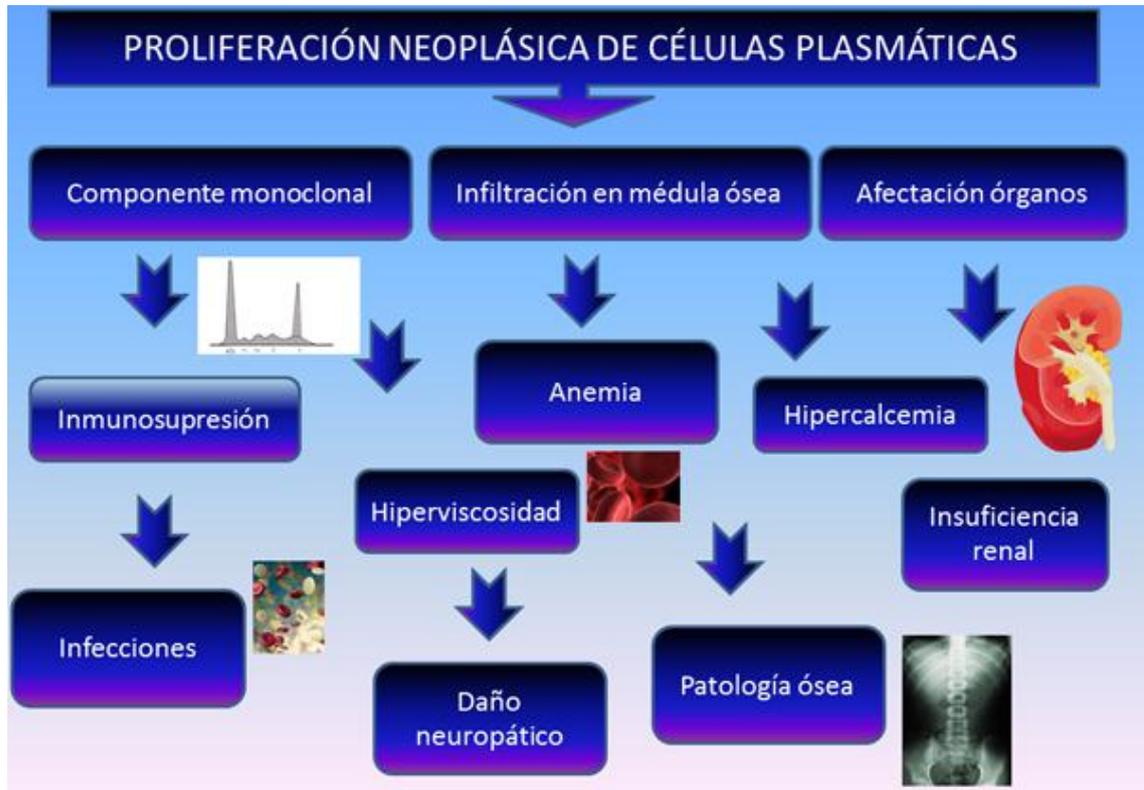


Figura 2. PROLIFERACIÓN NEOPLÁSICA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La proliferación de células plasmáticas en el mieloma va acompañada por una secreción excesiva de una inmunoglobulina (Ig) o componente monoclonal que puede ser IgG (50-60% de los casos), IgA (30%), IgD (2%), IgM (0.5%) y raramente IgE. En un 15% de los casos el componente monoclonal está formado por cadenas ligeras que son filtradas a nivel renal, detectándose solamente en orina, es el llamado Mieloma de Bence-Jones.

La infiltración plasmática en médula ósea da lugar a citopenia y destrucción del tejido óseo por activación de los osteoclastos e inhibición de la actividad osteoblástica. De este fenómeno se deriva la hipercalcemia y las alteraciones óseas que dan lugar a fracturas patológicas.

El componente monoclonal puede originar síndrome de hiperviscosidad, sobre todo en los casos donde el componente mayoritario es la IgA por su facilidad para polimerizar. La viscosidad plasmática no guarda relación con la concentración del componente monoclonal aunque generalmente se ha descrito en pacientes que presentaban concentraciones séricas de paraproteína superiores a 4 g/dl.

El mieloma puede cursar con amiloidosis o acumulación de proteínas anómalas procedentes de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en diferentes tejidos, pudiendo ocasionar daño orgánico a nivel de sistema nervioso, gastrointestinal, hepático y renal entre otros.

La insuficiencia renal también guarda relación con el aumento de la paraproteína, así como la hipercalcemia e hiperuricemia. Se debe a la alteración tubular proximal por el incremento de la eliminación de cadenas ligeras, dando lugar al llamado “riñón de mieloma”. Más del 50% de los pacientes con mieloma tendrán afectación renal a lo largo de la enfermedad y factores como la deshidratación, infecciones, infiltración por células plasmáticas y uso de fármacos nefrotóxicos pueden contribuir al fallo renal <sup>(7)</sup>.

La hipogammaglobulinemia, el aumento de catabolismo de las IgG, la disminución en la función de los linfocitos T y la alteración de la función del complemento, propios de la patogenia del mieloma, aumentan la susceptibilidad a padecer infecciones, problema que puede verse agravado por los tratamientos mielotóxicos.

La interacción del componente monoclonal con las plaquetas y factores de la coagulación y la lesión del endotelio por el componente amiloide también pueden provocar tanto problemas hemorrágicos como trombóticos.

La hiperviscosidad, presencia de crioglobulinas, los depósitos de sustancia amiloide y la hipercalcemia provocan daño neuropático. Además la destrucción del tejido óseo por la infiltración de las células del mieloma puede dar lugar a fenómenos de compresión medular originando síntomas neurológicos.

## **SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS**

La presentación clínica del mieloma múltiple es muy variada. Las manifestaciones más importantes son las siguientes:

**Astenia y palidez:** Con pérdida de peso en el 20% de los pacientes. Está condicionado por el síndrome anémico asociado a esta patología.

**Dolor óseo y fracturas patológicas:** El dolor óseo es el síntoma más frecuente, apareciendo en un 70% de los pacientes. Aunque la localización más habitual es en la espalda, también puede ser de origen costal, precordial o de extremidades. El 80% de los pacientes presenta alteraciones radiológicas en el momento del diagnóstico. Son características las lesiones osteolíticas con márgenes muy bien definidos, llamadas comúnmente “en sacabocados”, en distintas partes del esqueleto <sup>(8)</sup>. En la columna vertebral suele existir osteoporosis intensa.

**Signos y síntomas de patología renal:** sed, poliuria y edemas. Hasta un 25% de los pacientes presentan al diagnóstico un nivel de creatinina sérica superior a 2 mg/dl <sup>(9)</sup>.

**Clínica neurológica:** Síntomas como letargia, debilidad, cefalea, trastornos visuales o polineuropatías sensitivo-motoras pueden ser indicativos de afectación neurológica. La compresión medular puede deberse a un plasmocitoma (5% de los casos) o bien a fracturas y colapsos vertebrales. Es

una emergencia médica que requiere diagnóstico e intervención en las primeras 24 horas. Cursa con dolor dorsal o lumbar intenso, parestesias, pérdida de sensibilidad, dificultad para andar y alteración en el control de esfínteres. Las neuropatías pueden deberse también al depósito de sustancia amiloide o de forma más infrecuente a encefalopatía hipercalcémica.

**Alteraciones electrolíticas y metabólicas:** hipercalcemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia. La más frecuente es la hipercalcemia que tiene lugar en un 25% de los casos y puede cursar de manera asintomática o con manifestaciones clínicas como poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, astenia, estreñimiento y arritmias entre otras.

**Fiebre e infecciones:** La mayor incidencia de infecciones tiene lugar en fases de enfermedad activa, sobre todo en el diagnóstico y en las etapas más avanzadas. Constituyen una importante causa de morbi-mortalidad asociada al mieloma y son de origen multifactorial, debido a la propia enfermedad y al tratamiento.

**Hiperviscosidad:** Asociado a este síndrome aparecen de forma característica alteraciones retinianas (fundus paraproteinémico). A nivel clínico puede producir cefalea, vértigo, somnolencia, diplopía, alteraciones en la visión, fenómenos de Raynaud, que pueden llevar asociadas complicaciones hemorrágicas.

**Hemorragias mucocutáneas:** Ocurren en un 5% de los casos. Se manifiestan en forma de epistaxis, hemorragias gastrointestinales o urinarias y púrpura.

**Alteraciones analíticas:** Suele aparecer anemia normocítica normocrómica con nivel bajo de reticulocitos y velocidad de sedimentación muy

elevada (en el 90% de los casos superior a 100 mm en la primera hora).

También aparecen elevadas la creatinina, el ácido úrico, el calcio y las proteínas totales con disminución de la albúmina.

De todas formas, los signos clínicos más relevantes que aparecen en el mieloma y que más importancia tienen para el diagnóstico de la enfermedad o el diagnóstico diferencial pueden ser recordados con el acrónimo CRAB:

**Calcium:** Hipercalcemia (calcio sérico > 11,5 mg/dl [2,88 mmol/l])

**Renal:** Insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 mg/dl [177 μmol/l])

**Anemia:** Anemia (hemoglobina <10 g/dl o 2 g/dl por debajo del límite inferior del rango normal)

**Bone:** Enfermedad ósea (lesiones líticas, osteopenia grave con fractura patológica)

## **DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

**Análisis de proteínas:** El proteinograma obtenido por técnicas de electroforesis debe mostrar el pico M del componente monoclonal. La cuantificación de la proteína monoclonal se realiza por densitometría del pico M. De los métodos actuales, la electroforesis capilar y la electroforesis en gel de agarosa en este orden, son los que muestran mayor sensibilidad y por tanto los más recomendados. La cuantificación por métodos inmunoquímicos aunque puede ser útil en algunos casos no debe sustituir a la densitometría. La tipificación del componente monoclonal debe realizarse por inmunoelectroforesis o inmunofijación y es imprescindible para confirmar una sospecha de mieloma ante la presencia de un pico en el espectro electroforético. La detección de cadenas ligeras libres monoclonales en orina

(proteinuria de Bence-Jones) se puede llevar a cabo por electroforesis o inmunofijación en una muestra aislada de orina, pero la cuantificación se debe realizar por densitometría del espectro electroforético en una muestra de 24 horas.

La cuantificación de la albúmina sérica es un parámetro importante a determinar por su valor pronóstico. Aunque el método idóneo es la nefelometría, otros métodos más usados comúnmente como el bromo-cresol o la densitometría también son válidos.

**Parámetros hematológicos y bioquímicos:** Aunque se han identificado numerosos parámetros hematológicos o bioquímicos que pueden aparecer alterados en el mieloma múltiple, por su relevancia en el diagnóstico y como valor pronóstico los más importantes son: hemoglobina, calcio, creatinina, urea, albúmina, LDH y beta2 microglobulina . Esta última se incrementa por la masa tumoral y la afectación renal, siendo junto con la albúmina uno de los factores pronóstico más importantes en el diagnóstico, aunque no parecen ser útiles para el seguimiento o para predecir la recaída.

**Pruebas de imagen:** La radiografía (Rx) ósea convencional es el método estándar para el diagnóstico y evaluación inicial de las lesiones líticas, aunque tiene muchas limitaciones para la evaluación de la progresión y respuesta al tratamiento de la enfermedad. La tomografía computarizada (TC) es más sensible que la Rx y se puede considerar complementaria a esta técnica en caso de duda, cuando existe sintomatología y la Rx es negativa, o como método guía para realizar punciones diagnósticas. La Resonancia magnética (RM) es una técnica que permite visualizar la cavidad medular y evaluar el grado de infiltración, así como establecer la existencia de

compresión de raíces nerviosas y médula espinal en pacientes con sintomatología de compresión medular. En el estudio de los plasmocitomas solitarios es imprescindible, pues permite identificar lesiones adicionales en pelvis o columna vertebral que no se ponen de manifiesto con Rx <sup>(10)</sup>. La tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico del mieloma es especialmente útil para valorar las lesiones extraóseas y del esqueleto extravertebral así como para descartar enfermedad residual después del trasplante y en casos de recaída. La gammagrafía ósea con tecnecio no es de utilidad para valorar las lesiones, puesto que esta técnica mide actividad osteoblástica, y la patología ósea asociada al mieloma se caracteriza por un efecto osteolítico.

**Estudio de médula ósea:** Es obligado para el diagnóstico del mieloma múltiple. Aunque el aspirado puede ser suficiente, hay casos en que es preferible la biopsia, especialmente si la infiltración es inferior al 10%. Los estudios de citometría de flujo permiten analizar y cuantificar la clonalidad, identificando los fenotipos patológicos. El estudio inicial durante el diagnóstico permite establecer el patrón de aberración fenotípica que puede emplearse para evaluar la enfermedad mínima residual tras el tratamiento, especialmente en remisiones completas, en las que pueden existir aún un porcentaje alto de células tumorales. Esto permitiría identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída. Por otra parte los estudios citogenéticos permiten caracterizar las alteraciones cromosómicas más comunes en el mieloma múltiple en relación a su valor pronóstico.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Hasta el año 2002 en las gammapatías monoclonales se usaban criterios diagnósticos muy variados y heterogéneos, lo que conllevaba

diagnósticos diferentes en función del sistema utilizado <sup>(11)</sup>. Posteriormente, se estableció una clasificación única (International Myeloma Working Group 2003) en la que se fijaron los criterios para definir y clasificar las gammopatías monoclonales (Tabla 1).

|  | <b>Componente monoclonal</b>                           | <b>Plasmocitosis medular</b>                | <b>Daño orgánico relacionado con el MM*</b>   |
|--|--|---|---|
| <b>Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)</b>  | <30 g/l  | <10%  | Ausencia  |
| <b>Mieloma múltiple quiescente</b>   | >30 g/l (suero)<br>ó<br>>0,5 g/24h (orina)             | >10% y <60%                                 | Ausencia  |
| <b>Mieloma múltiple sintomático o activo</b>   | Confirmado en cualquier cantidad                       | >10%  | Al menos un signo de lesión**   |
| <b>Plasmocitoma solitario óseo extramedular</b>  | Ausencia o escasa cuantía de proteína M en suero/orina | Normal, sin evidencia de enfermedad clonal. | Lesión solitaria ósea o en tejidos blandos demostrada por biopsia o aspiración con evidencia de proliferación plasmocelular |
| *Daño orgánico relacionado con el mieloma: (hipercalcemia (>11,5mg/dl), anemia (Hb<10 g/dl, o 2g/dl inferior a los niveles normales), insuficiencia renal (creatinina sérica >2mg/dl), alteraciones óseas líticas u osteogénicas u otros como hiperviscosidad sintomática, hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición (>2 episodios/año).   |  |   |   |
| ** En caso de lesión de los órganos diana, pero sin ninguno de los otros dos criterios, el establecimiento de diagnóstico de MM requiere:<br>- Demostración histológica o citológica de MM (biopsia/aspiración de lesión ósea o plasmocitoma extramedular).<br>- Descartar que no se trate de un MM no secretor mediante FLCA( prueba de las cadenas ligeras libres en suero)<br>- Asegurar que la lesión del órgano diana se relaciona con el MM.<br>Para diagnosticar un MM no secretor (sin componente monoclonal) se necesita un valor de plasmocitosis medular > 30%. |  |   |   |

Tabla 1 Criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group

## FACTORES PRONÓSTICO Y ESTADIAJE

A partir de numerosos estudios se han determinado diferentes parámetros que han mostrado tener un valor pronóstico negativo:

- edad elevada (>60 años)
- mal estado general (ECOG $\geq$ 3)
- niveles bajos de hemoglobina
- trombocitopenia
- hipercalcemia
- células plasmáticas circulantes, (“labeling index”>1) \*
- creatinina sérica elevada
- beta2 microglobulina elevada
- LDH elevada
- PCR elevada
- componente monoclonal elevado
- bajos niveles de albúmina sérica
- alteraciones citogenéticas: t(4;14), del 17p13, alteración1q).

*\*(células plasmáticas/% de células plasmáticas en fase S),*

En base a estos parámetros se han elaborado distintos sistemas de estadiaje. El más utilizado ha sido el de Durie y Salmon <sup>(12)</sup> (Tabla2) perfeccionado con la aportación de nuevas técnicas de estudio óseo como RM o PET (Sistema Durie Salmon Plus). Utiliza parámetros para medir de forma indirecta la masa tumoral, pero presenta muchas limitaciones para relacionar el estadio con el pronóstico y la supervivencia.

| <b>SISTEMA ESTADIAJE DURIE Y SALMON</b>  |
|--|
| <p><b>Estadio I</b> (baja masa tumoral: <math>&lt; 0,6 \times 10^{12}</math> células/m<sup>2</sup>)</p> <p>Todo lo siguiente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina <math>&gt; 10</math> g/dL</li> <li>• Calcio sérico normal ó <math>&lt; 12</math> mg/dl</li> <li>• Radiología ósea normal o plasmocitoma solitario (escala 0)</li> <li>• Bajo componente M <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG <math>&lt; 5</math> g/dl</li> <li>IgA <math>&lt; 3</math> g/dl</li> <li>Cadenas ligeras libres orina <math>&lt; 4</math>g/24h.</li> </ul> </li> </ul> |
| <p><b>Estadio II</b></p> <p>No cumple criterios de estadio I ni III</p>  |
| <p><b>Estadio III</b> (alta masa tumoral: <math>&gt; 1,2 \times 10^{12}</math> células/m<sup>2</sup>)</p> <p>Una ó más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina <math>&lt; 8,5</math> g/dl</li> <li>• Calcio sérico <math>&gt; 12</math> mg/dl</li> <li>• Lesiones líticas avanzadas (escala 3)</li> <li>• Alto componente M <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG <math>&gt; 7</math> g/dl</li> <li>IgA <math>&gt; 5</math> g/dl</li> <li>Cadenas ligeras libres orina <math>&gt; 12</math> g/24 h.</li> </ul> </li> </ul>  |
| <p><b>Subclasificación:</b></p> <p><b>A:</b> Función renal normal (Creatinina <math>&lt; 2</math> mg/dl)</p> <p><b>B:</b> Función renal anormal (Creatinina <math>\geq 2</math> mg/dl)</p>   |
| <p><b>Escala ósea:</b></p> <p><b>0</b> - Ausencia de lesiones óseas</p> <p><b>1</b> - Osteoporosis patológica</p> <p><b>2</b> - Lesiones óseas líticas</p> <p><b>3</b> - Lesiones óseas líticas en más de 3 territorios (cráneo, costillas y esternón, cintura escápulo-esternón, cintura escápulo-humeral, cintura pélvica y fémures) o fractura patológica no vertebral</p>  |

Tabla 2: Sistema de estadiaje de Durie-Salmon

Un sistema más sencillo de estadiaje, más fácil de aplicar a todos los pacientes es el ISS (International Staging System)<sup>(13)</sup> (Tabla 3). Se basa únicamente en la determinación de albúmina y beta2 microglobulina y aunque no mide la masa tumoral permite establecer tres grupos pronóstico en relación a la supervivencia. Actualmente no hay evidencia de que el uso de factores pronóstico y la estadificación permitan establecer la estrategia terapéutica óptima para un paciente concreto.

| <b>CLASIFICACIÓN ISS (International Staging System)</b>   |
|---|
| <b>Estadio I</b> Microglobulina $\beta$ -2 <3,5 mg/l y albúmina $\geq$ 3,5 g/dl<br>Mediana de supervivencia: 62 meses   |
| <b>Estadio II</b> Microglobulina $\beta$ -2 <3,5 mg/l y albúmina <3,5 g/dl, o microglobulina $\beta$ -2 3,5 a <5,5 mg/l<br>Mediana de supervivencia: 44 meses |
| <b>Estadio III</b> Microglobulina $\beta$ -2 $\geq$ 5,5 mg/l<br>Mediana de supervivencia: 29 meses  |

Tabla 3: Clasificación ISS (International staging system)

Los nuevos hallazgos sobre la importancia de las anomalías cromosómicas en el valor pronóstico del mieloma han llevado al panel de expertos en mieloma, International Myeloma Working Group (IMWG) a elaborar un nuevo sistema de estadiaje en el que se tiene en cuenta el estadio ISS, la edad del paciente y ciertas alteraciones cromosómicas determinadas por FISH (hibridación *in situ* con técnicas de fluorocromo). Este sistema de clasificación contempla tres categorías con valor pronóstico <sup>(14)</sup>:

1- Los pacientes con estadio ISS II ó III y cuyas células malignas contienen la traslocación t(4;14) o la deleción del(17p13) se consideran de alto riesgo. Afecta aproximadamente al 20% de los pacientes y se estima una supervivencia media global de dos años a partir del diagnóstico.

2- Los pacientes en estadio ISS I o II, con edad inferior a los 55 años, y cuyas células de mieloma no contienen t(4;14), del(17p13), o ganancia en el

1q21 se consideran de bajo riesgo. Representan alrededor de un 20% de los pacientes diagnosticados, y se estima una supervivencia media de más de diez años a partir del diagnóstico.

3- El resto de los pacientes, un 60% aproximadamente, se considera de riesgo medio o estándar, con datos de supervivencia media de unos siete años a partir del diagnóstico.

## TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

En el momento actual, la recomendación general es que el tratamiento debe restringirse a los enfermos con mieloma múltiple sintomático <sup>(15)</sup> o con un biomarcador de malignidad (infiltración de MO por células clonales  $\geq 60\%$ , ratio de cadenas no afectas/afectas  $\geq 100$  o  $\geq 1$  lesión focal en RM), Los enfermos diagnosticados de gammapatía clonal de significado incierto y mieloma asintomático (indolente, quiescente o *smoldering mieloma* según la terminología utilizada) serán sometidos a un estricto control para vigilar su evolución, aunque hay estudios que apuntan a que algunos pacientes de alto riesgo con mieloma asintomático podrían beneficiarse de un tratamiento precoz <sup>(16)</sup>. Actualmente el tratamiento del mieloma múltiple va dirigido a conseguir tres objetivos fundamentales:

- Controlar la enfermedad, las complicaciones asociadas y aliviar los síntomas

- Mejorar la calidad de vida de los pacientes

- Incrementar la supervivencia global

El abordaje en el tratamiento del mieloma múltiple se basa, por un lado en la utilización de fármacos antineoplásicos con la finalidad de obtener una remisión de la enfermedad, y por otro lado en la utilización de medicamentos y

otros recursos terapéuticos para controlar los procesos patológicos derivados de la misma <sup>(17)</sup>.

## GRUPOS DE FÁRMACOS ACTIVOS EN MIELOMA MÚLTIPLE

**Alquilantes:** Son fármacos activos tanto en monoterapia como en combinación. El melfalán ha sido ampliamente utilizado administrado por vía oral, y a altas dosis por vía intravenosa en los esquemas de acondicionamiento previo a trasplante. La ciclofosfamida es otro agente alquilante que de forma oral o intravenosa forma parte de muchos esquemas antimieloma. El último agente alquilante incorporado en la terapéutica ha sido la bendamustina cuyo mayor interés se centra en los pacientes no candidatos a terapias con los nuevos fármacos por problemas de toxicidad.

**Corticoides:** los dos más utilizados son la dexametasona y la prednisona, éste último aunque resulta ser menos activo frente a las células del mieloma, es mejor tolerado en pacientes mayores. Forman parte con otros fármacos de esquemas con dobles o triples combinaciones, aunque la dexametasona en monoterapia se utiliza también como terapia paliativa en mieloma refractario.

**Inmunomoduladores (IMiDs):** Desde el descubrimiento de la actividad anti mieloma múltiple de la talidomida, varios análogos de la misma han sido desarrollados. Los medicamentos pertenecientes a este grupo son conocidos como IMiDs debido a su actividad sobre el sistema inmune. Estudios recientes sugieren que los fármacos IMiDs ejercen su acción uniéndose a una molécula llamada cereblon, la cual forma un complejo con la ubiquitina ligasa que daña a una proteína de unión al DNA denominada cul4A. De hecho, la ausencia de cereblon se asocia a la resistencia a los IMiDs. Por otra parte, la teratogenia de este grupo de medicamentos parece ligada a la unión con esta proteína. Aunque su mecanismo de acción no está del todo bien establecido, tres

procesos han sido descritos en su actividad anti mieloma: actividad tumoral, acción antiangiogénica y efecto inmunomodulador.

Actualmente se dispone de tres fármacos de este grupo en la terapia del mieloma. La talidomida tiene como ventaja el no ser mielotóxica y su mayor utilidad se encuentra asociada a melfalán y prednisona en el esquema MPT y en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada y escasa reserva medular. Como inconveniente principal habría que señalar la neurotoxicidad que produce y que limita su utilización. La talidomida se administra en una única toma diaria por la noche en un rango de dosis entre 50 y 200 mg.

Lenalidomida fue el segundo IMiD desarrollado en la terapia del mieloma y su uso se ha ido imponiendo de forma progresiva a la talidomida al carecer de efectos neurotóxicos y tener aprobación por la EMA en pacientes en recaída y en primera línea en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. Se administra por vía oral durante 21 días en ciclos de 28 días con una dosis inicial de 25 mg en pacientes con función renal normal. El último IMiD en incorporarse a la terapéutica del mieloma ha sido la pomalidomida, que se administra asociada a dexametasona en ciclos de 21 días cada 28 días a dosis de 4 mg/día sin requerir ajuste en insuficiencia renal.

**Inhibidores del proteasoma (IP):** Uno de los mayores avances en los últimos años en el tratamiento del mieloma ha sido el descubrimiento de la actividad catalítica de los proteasomas. La inhibición del proteasoma produce varios efectos asociados que contribuyen a la acción antitumoral:

- Acumulación ciclina kinasa dependiente de inhibidores de proteínas:  
Las fases del ciclo celular están controladas por ciclinas específicas de una vida media muy corta. La ubiquitinización de las ciclinas conlleva la degradación de las mismas por parte del proteasoma permitiendo así que

continúe el ciclo celular. La inhibición del proteasoma produce aumento de los niveles de ciclinas y como consecuencia alteraciones en la mitosis.

- La inhibición del aclaramiento de proteínas semi-desenrolladas: Los proteasomas degradan las proteínas mal plegadas. Las proteínas a ser degradadas son marcadas por una pequeña proteína llamada ubiquitina. Una vez que una de estas moléculas de ubiquitina se ha unido a una proteína a eliminar, por medio de la enzima ubiquitina ligasa, se empiezan a agregar más proteínas de ubiquitina dando como resultado la formación de una cadena poliubiquitínica que le permite al proteasoma identificar y degradar la proteína.

- El bloqueo de la vía de transcripción del factor-kB: el NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN y actúa como regulador de los genes que controlan la proliferación celular, producción de citoquinas, moléculas de adhesión celular y factores angiogénicos y antiapoptóticos. La ikB quinasa es un inhibidor de dicho factor, el cual es degradado por el proteasoma. Al inhibirse la actividad del proteasoma aumentan los niveles de dicho inhibidor lo que se traduce en menor actividad del factor kB.

Bortezomib fue el primer fármaco de este grupo aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple. Aunque los ensayos pivotaes utilizaron la administración intravenosa, actualmente se prefiere la vía subcutánea por producir menos neurotoxicidad. Posteriormente, se han incorporado otros dos fármacos en este grupo, el carfilzomib de administración intravenosa y el ixazomib de administración oral. Los inhibidores del proteasoma tienen además características diferentes en cuanto al mecanismo de acción, los que contienen ácido borónico (bortezomib e ixazomib) inhiben la actividad caspasa y quimotripsina mientras que carfilzomib es selectivo de la actividad

quimotripsina, además carfilzomib produce una inhibición irreversible mientras que bortezomib e ixazomib inducen inhibición reversible.

**Anticuerpos monoclonales:** La activación del sistema inmune contra el mieloma múltiple es una de las áreas en la que más esfuerzo ha invertido la investigación actual. Los anticuerpos monoclonales (MoAbs) son el paradigma de la terapia selectiva, ya que son dirigidos específicamente contra antígenos presentes en células tumorales. Una vez unidos, ejercen sus efectos antitumorales mediante varios mecanismos:

- Toxicidad directa, que puede ser llevado a cabo mediante la inducción directa de apoptosis o mediante la conjugación con radioisótopos o toxinas.

- Aumentando la activación del sistema inmune a través de toxicidad celular antígeno-dependiente o citotoxicidad complemento-dependiente.

Dentro de este grupo hay dos fármacos disponibles en el arsenal terapéutico contra el mieloma, elotuzumab, un anticuerpo dirigido frente a la proteína CS1 presente en las células plásmáticas que se utiliza asociado a lenalidomida en pacientes en recaída, y daratumumab un anti CD38 indicado en monoterapia para pacientes con dos o más líneas previas

**Otros fármacos:** La doxorubicina asociada a otros fármacos forma parte de distintos esquemas bien con quimioterapia clásica (vincristina, carmustina en esquemas VAD ó VBAD) o con los nuevos fármacos asociada a talidomida o bortezomib. La formulación liposómica pegilada de doxorubicina presenta como principal ventaja la disminución de la cardiotoxicidad propia de las antraciclinas, y está aprobada asociada a bortezomib en el tratamiento del mieloma en progresión en pacientes que hayan sido tratados con trasplante de médula ósea o no sean candidatos al mismo y hayan recibido al menos una terapia previa.

Los alquilantes, corticoides, IMiDs e IP constituyen la base del tratamiento del MM de nuevo diagnóstico o en recaída. El esquema general de tratamiento queda condicionado desde un origen a la probabilidad o no de emplear melfalán a altas dosis seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos. (TPH). La Figura 3 refleja el algoritmo general de tratamiento del MM.

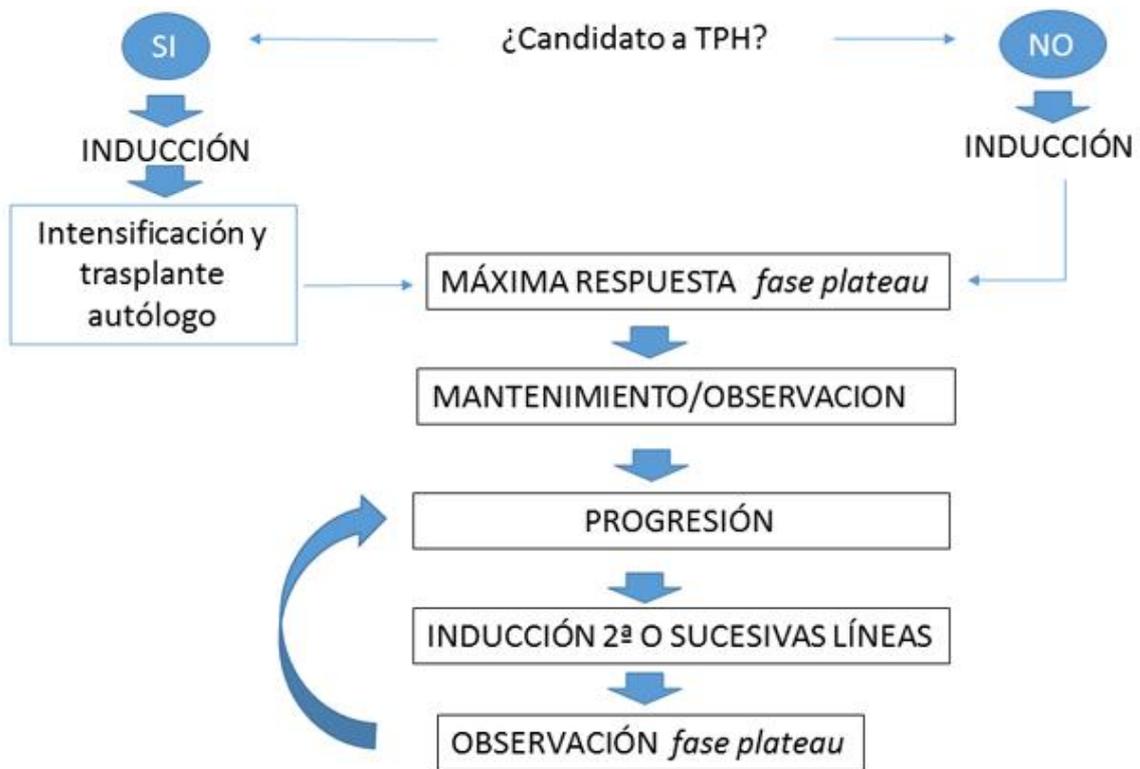


Figura 3. MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO DE NUEVO DIAGNÓSTICO

En la Tabla 4 se recogen las indicaciones aprobadas por la EMA para estos medicamentos y la Tabla 5 resume los principales esquemas de tratamiento utilizados para el mieloma.

**FÁRMACOS PARA MIELOMA MÚLTIPLE:  
INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA**

**TALIDOMIDA**

- En combinación con melfalán y prednisona como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad  $\geq 65$  años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

**BORTEZOMIB**

- En monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- En combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia de forma previa a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previamente a un trasplante de progenitores hematopoyéticos

**LENALIDOMIDA**

- En combinación con dexametasona en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

- En el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE\*

### **POMALIDOMIDA**

En combinación con dexametasona en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

### **CARFILZOMIB**

En combinación con lenalidomida y dexametasona o solo con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo

### **DARATUMUMAB**

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

### **ELOTUZUMAB**

- En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo

### **PANOBINOSTAT**

- En combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y/o en recaída que han recibido al menos dos tratamientos previos, con bortezomib y un agente inmunomodulador

### **IXAZOMIB**

- En combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento anterior.

Tabla 4: Fármacos para mieloma múltiple: Indicaciones aprobadas por la EMA

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <b>MP</b>   |                                      |
| Melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> po días 1-4<br>Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4  | ciclos cada 28-42 días               |
| <b>CP</b>   |                                      |
| Ciclofosfamida 1g IV día 1<br>Prednisona 30 mg p.o /48 horas  | Ciclos cada 21 días                  |
| <b>VAD</b>  |                                      |
| Vincristina 0,4 mg/m <sup>2</sup> IV perf. Cont. Días 1-4<br>Doxorrubicina 9 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-4<br>Dexametasona 40mg IV días 1-4,9-12 y 17-20 ciclos impares y 1-4 ciclos pares  | Ciclos cada 28 días                  |
| <b>CVAD</b>   |                                      |
| Ciclofosfamida 120 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4<br>Vincristina 0,4 mg/m <sup>2</sup> IV perf. Cont. Días 1-4<br>Doxorrubicina 9 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-4<br>Dexametasona 40mg IV días 1-4,9-12 y 17-20 ciclos impares y 1-4 ciclos pares | Ciclos cada 28 días                  |
| <b>VBCMP/VBAD</b>   |                                      |
| VBCMP<br>Vincristina 0,03 mg/kg (máx 2mg) IV día-1<br>Carmustina 0,5 mg/kg IV día-1<br>Ciclofosfamida 10 mg/kg IV días 1<br>Melfalán 0,25 mg/kg p.o días 1-4<br>Prednisona 1-0,5-0,25 mg/kg p.o días 1-4,5-8 y 9-12                             | Alternando VBCMP/VBAD cada 5 semanas |
| VBAD<br>Vincristina 1mg IV día 1<br>Carmustina 30mg/m <sup>2</sup> IV día 1<br>Doxorrubicina 40 mg/m <sup>2</sup> IV día 1<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1-4, 9-12 y 17-20   |                                      |
| <b>DVd</b>  |                                      |
| Vincristina 2 mg IV día 1<br>Doxorrubicina liposomal 40 mg/m <sup>2</sup> IV día 1<br>Dexametasona 40 mg días 1-4, 9-12, 17-20  | Ciclos cada 28-35 días               |
| <b>BD</b>   |                                      |
| Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> PA días 1,4,8,11<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1-4  | Ciclos cada 21 días                  |
| <b>MPB</b>  |                                      |
| Melfalán 9 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4<br>Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4<br>Bortezomib 1,3 m <sup>2</sup> /mg PA días 1,4,8,11,22,25,29 y 32 ciclos del 1 al 4 y días 1,8,22 y 29 los ciclos del 5 al 9                        | Ciclos cada 42 días                  |
| <b>TD</b>   |                                      |
| Talidomida 100-200 (incluso 600-800)mg p.o./24h<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1,8,15 y 22  | Ciclos cada 28 días                  |
| <b>MPT</b>  |                                      |
| Melfalán 4 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-7<br>Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-7<br>Talidomida 100-400 mg p.o /24h   | Ciclos cada 28 días                  |
| <b>BTD</b>  |                                      |
| Bortezomib 1,3 m <sup>2</sup> /mg PA días 1,4,8,11  | Ciclos cada 21                       |

|  |                        |
|--|------------------------|
| Talidomida 100-200mg p.o/24h<br>Dexametasona 40 mg p.o 8 días en los primeros 12(no seguidos)  | días                   |
| <b>BLD</b>   |                        |
| Bortezomib 1,3 m <sup>2</sup> /mg PA días 1,4,8,11<br>Lenalidomida 25 mg p.o días 1-14<br>Dexametasona 20 mg p.o días 1,2,4,5,8,9,11,12  | Ciclos cada 21 días    |
| <b>LD</b>  |                        |
| Lenalidomida 25 mg p.o días 1-21<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1-4  | Ciclos cada 28 días    |
| <b>LD (cont)</b>   |                        |
| Lenalidomida 25 mg p.o días 1-21<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1,8,15,22  | Ciclos cada 28 días    |
| <b>CTD</b>   |                        |
| Talidomida 200-800 mg p.o /24h<br>Ciclofosfamida 50 mg/24h p.o /24h<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1-4   | Ciclos cada 21 días    |
| <b>TD-PACE</b>   |                        |
| Dexametasona 40 mg p.o días 1-4<br>Talidomida 400 mg p.o/24h<br>Cisplatino 10mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4<br>Doxorrubicina 10mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4<br>Ciclofosfamida 400 mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4<br>Etopósido 40mg/m <sup>2</sup> IV inf cont. días 1-4 | Ciclos cada 28-42 días |
| <b>DECEP</b>   |                        |
| Dexametasona 40 mg p.o días 1-4<br>Cisplatino 15mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4<br>Ciclofosfamida 400 mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4<br>Etopósido 40mg/m <sup>2</sup> IV perf. cont. días 1-4   | Ciclos cada 28 días    |
| <b>MPBT</b>  |                        |
| Melfalan 9 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4<br>Prednisona 60 mg/m <sup>2</sup> p.o días 1-4<br>Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> PA días 1,4,8,11,22,25,29 y 32 ciclos del 1 al 4 y días 1,8,22 y 29 los ciclos del 5 al 9<br>Talidomida 50 mg p.o/24h  | Ciclos cada 35 días    |
| <b>PD</b>  |                        |
| Pomalidomida 4mg p.o /24h días 1-21 ó 1-28<br>Dexametasona 40mg p.o días 1,8,15 y 22   | Ciclos cada 28 días    |
| <b>CLd</b>   |                        |
| Carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-2 (ciclo1)<br>27mg/m <sup>2</sup> IV días 8-9,15-16 (ciclo 1)<br>27mg/m <sup>2</sup> IV días 1-2,8-9,15-16 (resto de ciclos)<br>Lenalidomida 25 mg p.o días 1-21<br>Dexametasona 40mg p.o días 1,8,15 y 22  | Ciclos cada 28 días    |
| <b>ELd</b>   |                        |
| Elotuzumab 10 mg/kg IV días 1,8,15,22 (ciclos 1-2)<br>10 mg/kg IV días 1,15 (resto de ciclos)<br>Lenalidomida 25 mg p.o días 1-21<br>Dexametasona 28 mg p.o días 1,8,15,22 (ciclos 1-2)<br>28 mg p.o días 1,5 (resto de ciclos)  | Ciclos cada 28 días    |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 40 mg p.o días 8,22 (resto de los ciclos)  |                     |
| <b>Da</b>  |                     |
| Dartumumab 16 mg/kg IV semanal (semanas 1-8)<br>16 mg/kg IV cada 2 semanas (semanas 9-24)<br>16 mg/kg IV cada 4 semanas a partir de semana 25  |                     |
| <b>PaBD</b>  |                     |
| Panobinostat 20 mg p.o días 1,3,5,8,10,12<br>Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> PA días 1,4,8,11 (ciclos 1-8)<br>1,3 mg/m <sup>2</sup> PA días 1,8 (ciclos 9-16)<br>Dexametasona 20 mg p.o días 1,2,4,5,8,9,11,12 (ciclos 1-8)<br>20 mg p.o días 1,2,8,9 (ciclos 9-16) | Ciclos cada 21 días |
| <b>ILd</b>   |                     |
| Ixazomib 4mg p.o días 1,8,15<br>Lenalidomida 25 mg p.o días 1-21<br>Dexametasona 40 mg p.o días 1,8,15,22  | Ciclos cada 28 días |
| <i>IV:intravenosa. PA:parenteral. perf.cont:perfusión continua. p.o: vía oral</i>  |                     |

\* No todos los esquemas aparecen reflejados en la ficha técnica de la AEMPS en el momento de la redacción

Tabla 5: Esquemas de tratamiento de mieloma múltiple

## CRITERIOS DE RESPUESTA

Hasta 1998 se utilizaban diferentes sistemas para evaluar la respuesta al tratamiento, lo que limitaba considerablemente la valoración de resultados entre los diferentes estudios clínicos y grupos de trabajo. A partir de esta fecha se adoptaron los criterios fijados por el EMBT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) que fueron actualizados por el IMWG adaptándolos a las mejoras en la calidad de las respuestas obtenidas por los nuevos tratamientos y los avances en la monitorización de los pacientes.

Posteriormente, en 2011, se introdujeron los criterios de respuesta adicional que van más allá del aspecto clínico al considerar las remisiones a nivel inmunofenotípico y molecular. Igualmente se definieron los criterios para evaluar la recaída. Las Tablas 6 y 7 resumen los criterios de respuesta y recaída.

## CRITERIOS DE RESPUESTA IMWG

### RESPUESTA COMPLETA (RC)

- Ausencia de Proteína Monoclonal (M) en suero y orina, comprobada por inmunofijación por un mínimo de 6 semanas
- Menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea<sup>a</sup>

### RESPUESTA COMPLETA "ESTRICTA" (RCs)

- Remisión Completa, más
- Ratio FLC normal, y
  - Ausencia de células clonales en médula ósea<sup>a</sup> por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia<sup>b</sup>

### RESPUESTA PARCIAL "MUY BUENA" (MBRP)

- Proteína M sérica ó urinaria detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis o reducción mayor ó igual del 90% en la proteína M sérica, más proteína M urinaria < 100mg/24h.

### RESPUESTA PARCIAL (RP)

- Reducción  $\geq 50\%$  de la proteína M sérica y reducción  $\geq 90\%$  de la proteína M urinaria ó a <200 mg/24h.
- Si la proteína M del suero y la orina son inmedibles<sup>c</sup>, se requiere una disminución  $\geq 50\%$  en la diferencia entre los niveles de CLS afectada y no afectada.
- Si la proteína M del suero y la orina no pueden medirse y las CLS tampoco<sup>c</sup>, se requerirá una disminución  $\geq 50\%$  de las células plasmáticas, suponiendo que el porcentaje basal de células plasmáticas es  $\geq 30\%$ .
- Además de los criterios listados, se requiere también una disminución  $\geq 50\%$  del tamaño de los plasmocitomas de partes blandas que existieran al diagnóstico.

### ENFERMEDAD ESTABLE (EE)

Todos los enfermos que no cumplen criterios de RC, RPMB, RP ó enfermedad progresiva.

- Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la instauración de cualquier nueva terapia.
- Todas las categorías requieren además que no haya evidencia de nuevas lesiones óseas o progresión de las antiguas si se realizan estudios radiográficos, aunque no es obligado realizar estos estudios para evaluar la respuesta.

<sup>a</sup> No es necesario repetir biopsia medular para confirmación.

<sup>b</sup> La presencia ó ausencia de células clonales se basa en la ratio  $\kappa/\lambda$ . Una ratio  $\kappa/\lambda$  anormal requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Un ratio anormal que reflejaría la presencia de un clon anormal es  $\kappa/\lambda >4:1$  ó  $< 1:2$

<sup>c</sup> la enfermedad medible se define por al menos una de estas tres medidas:

- Proteína M sérica  $\geq 1$  g/dl
- Proteína M urinaria  $\geq 200$  mg/24h
- CLS: Concentración CLS afectada  $\geq 10$  mg/dl, suponiendo que la ratio CLS es anormal

## CRITERIOS RESPUESTA ADICIONAL IMWG (2011)

### RESPUESTA COMPLETA INMUNOFENOTÍPICA

-Respuesta Completa "estricta", más

-Ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes (clonales) en M.O. con un mínimo de 1 millón de células medulares analizadas en citómetro de flujo multiparamétrico (con más de 4 colores).

### RESPUESTA COMPLETA MOLECULAR

-Respuesta Completa, más

-PCR alelo-específico negativo (con sensibilidad de 10<sup>-5</sup>)

Tabla 6 :Criterios de respuesta IMWG

## CRITERIOS PROGRESIÓN/RECAÍDA IMWG

### ENFERMEDAD PROGRESIVA (EP)

(se incluyen aquí pacientes con enfermedad progresiva primaria y progresión con o sin tratamiento: se usa para calcular TTP y SLP)

Requiere uno ó más de los siguientes:

Incremento 25% desde los valores basales en:

- Componente M sérico ( el incremento absoluto debe ser  $\geq 0,5$  g/dl)<sup>a</sup>
- Componente M urinario (el incremento absoluto debe ser  $\geq 200$  mg/24h.)
- Sólo en pacientes sin enfermedad medible en suero u orina: de la diferencia entre los niveles de CLS afectada y no afectada, el incremento absoluto debe ser  $> 10$  mg/dl.
- Sólo en pacientes sin enfermedad medible en suero u orina y sin enfermedad medible por FLC: porcentaje de células plasmáticas medulares: el incremento absoluto debe ser  $\geq 10\%$ .
- Desarrollo de nuevas lesiones óseas ó plasmocitomas de partes blandas, o claro incremento de lesiones óseas ó plasmocitomas de partes blandas preexistentes.
- Hipercalcemia (calcio sérico corregido  $> 11,5$  mg/dl ó  $2,65$  mmol/l) que pueda ser exclusivamente atribuido a la proliferación de células plasmáticas.

### RECAÍDA CLÍNICA

Requiere uno ó más de los indicadores directos de incremento de enfermedad y/ó disfunción de órganos (rasgos CRAB) (este concepto no se usa para el cálculo del TTP ó SLP, pero es algo que, opcionalmente, puede ser usado en la práctica clínica o

informado adicionalmente:

1. Desarrollo de nuevas lesiones óseas ó plasmocitomas de tejidos blandos.
2. Incremento claro del tamaño de las lesiones óseas o los plasmocitomas ya existentes. Un incremento claro se define como de 50% (al menos 1 cm.),

medido seriadamente por la suma de los productos de los diámetros cruzados de las lesiones medibles.

3. Hipercalcemia (>11,5 mg/dl ó 2,65 mmol/l).

4. Disminución de la Hemoglobina  $\geq 2$  g/dl (1,25 mmol/l) por debajo de lo normal o a una concentración < 10 g/dl (12,5 mmol/l).

5. Aumento en la Creatinina sérica a una concentración  $\geq 2$  mg/dl (177 $\mu$ mol/l).

### **RECAÍDA desde RC**

(para usarlo sólo para la medida de Supervivencia Libre de enfermedad (SLE))<sup>b</sup>

Uno ó más de los siguientes:

-Reaparición de proteína M sérica o urinaria por inmunofijación o electroforesis.

-Aparición de  $\geq 5\%$  células plasmáticas en médula ósea<sup>c</sup>.

- Aparición de cualquier otro signo de progresión (nuevo plasmocitoma, lesión lítica ósea, hipercalcemia etc)

*Todas las categorías de recaída requieren dos evaluaciones consecutivas, realizadas en cualquier momento antes de la clasificación definitiva como recaída o progresión y/o la institución de cualquier nueva terapia.*

<sup>a</sup> Si el Componente M inicial era  $\geq 5$  g/dl , son suficientes incrementos de  $\geq 1$  g/dl

<sup>b</sup> Para calcular el TTP y la SLP, en los pacientes en RC, también se usarían los criterios de enfermedad progresiva

<sup>c</sup> Para la Recaída desde RC el punto de corte es 5%, mientras que es 10% para otras categorías de recaídas.

Tabla 7: Criterios de progresión/recaída IMWG

## TRATAMIENTO DE PACIENTES CANDIDATOS A TPH

La estrategia de tratamiento de los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se estructura, en el momento actual, en un tratamiento de inducción, y posterior consolidación con auto trasplante de progenitores hematopoyéticos (Auto TPH). Se podrá considerar además una fase de mantenimiento.

### **Tratamiento de inducción:**

El estándar de tratamiento ha sido durante mucho tiempo la inducción con esquemas de poliquimioterapia con dosis altas de dexametasona. La poliquimioterapia induce mayores tasas de respuesta que el clásico esquema compuesto por melfalán y prednisona, aunque esto no se traduzca en incremento de supervivencia <sup>(18)</sup>. Los esquemas alternantes VBCMP/VBAD obtienen tasas de respuestas mayores que el VAD pero contienen melfalán y

carmustina, agentes alquilantes mielotóxicos que podrían perjudicar la obtención de células progenitoras de cara al trasplante. Varias combinaciones con bortezomib o con fármacos inmunomoduladores (IMiD) han demostrado superioridad en estudios fase III respecto a la poliquimioterapia clásica tipo VAD o similares, por lo que actualmente hay que considerarlos de forma obligada en el tratamiento de inducción.

Los regímenes de inducción basados en bortezomib han sido evaluados en cuatro ensayos randomizados fase III: IFM 2005-01 (BD vs. VAD) <sup>(19)</sup>, HOVON-65/GMMG-HD4 (BD + doxorubicina vs. VAD) <sup>(20)</sup>, PETHEMA GEM05MENOS65 (BTD vs. TD) <sup>(21)</sup> y GIMEMA MM-BO2005 (BTD vs TD) <sup>(22)</sup>.

Un metanálisis realizado a partir de estos ensayos demuestra de forma significativa una superioridad de los esquemas que contienen bortezomib frente a los que carecen de él, en términos de respuesta completa (38% vs. 24%,  $p < 0,01$ ), mediana de SLP (35.9 vs 28.6 meses,  $p < 0,001$ ) y SG a los tres años (79.7% vs. 74.7%,  $p = 0,0402$ ) <sup>(23)</sup>. Basado en la tasa y la profundidad de la respuesta y en la SLP como variable subrogada de la SG, la combinación de tres fármacos, incluyendo bortezomib/dexametasona es actualmente el estándar del tratamiento de inducción antes del TPH.

Las combinaciones con TD-PACE o BTD-PACE incrementan la tasa de respuestas completas pero a costa de un incremento importante de toxicidad, por lo que se restringen a pacientes primariamente resistentes o de muy alto riesgo <sup>(24-25)</sup>.

Lenalidomida es otro fármaco que se ha utilizado en el tratamiento de inducción en primera línea, aunque sin tener la indicación en ficha técnica. Su mayor interés y mejores resultados se obtienen asociado a dexametasona en combinaciones con ciclofosfamida o bortezomib con tasas de respuesta

completa en torno al 25%. De todos los esquemas utilizados habría que destacar el BLD por su menor toxicidad y parecido al esquema BTD.

No está establecido el número de ciclos de inducción pre-trasplante. El grupo italiano propone tres, el francés cuatro y el español seis. Al aumentar el número de ciclos se incrementa la tasa de remisiones, pero aumenta también la posibilidad de resistencias y la toxicidad. Un menor número de ciclos de inducción podría ser compensado con dos ciclos de consolidación post-trasplante quizá con menor riesgo de resistencias.

Actualmente el Grupo Español de Mieloma desarrolla un ensayo clínico (GEM-2012 MENOS 65) para investigar la eficacia de un tratamiento combinado intensivo: inducción con 6 ciclos de BLD, trasplante autólogo con randomización de esquema de acondicionamiento MEL200 (melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>) vs BUMEL (busulfan 12mg/kg + melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>) y consolidación con dos ciclos de BLD a las mismas dosis de la inducción.

#### **Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Auto-TPH):**

Es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes cuando no existe contraindicación. La edad máxima para ser candidato a trasplante se considera los 65 años, aunque pacientes de 70-75 años sin comorbilidades y con buen estado general puedan beneficiarse también de este procedimiento terapéutico.

La utilización del trasplante autólogo está avalada por dos estudios aleatorizados <sup>(26-27)</sup> que demuestran una mejora en las respuestas e incremento de SG en torno a un año frente a quimioterapia convencional. Otros estudios, incluyendo el US Intergroup SWOG-9321 <sup>(28)</sup> cuestionan esta superioridad, aunque lo que está claro es que el trasplante mejora los resultados de la quimioterapia de inducción, aumentando las respuestas hasta el 30-40% y la SLP <sup>(29-30)</sup>.

La disponibilidad actual de fármacos muy eficaces en el tratamiento del mieloma ha provocado que el papel del auto-TPH como tratamiento de primera línea se esté cuestionando y como consecuencia se esté planteando retrasar su indicación hasta el momento de la recaída. Existen varios ensayos clínicos en curso diseñados para investigar esta cuestión. En el ensayo promovido por el grupo italiano de mieloma, 402 pacientes recibieron tratamiento de inducción con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona y después fueron randomizados a recibir tratamiento con melfalán, prednisona y lenalidomida o melfalán 200 mg/m<sup>2</sup> seguido de auto-TPH. Con un seguimiento de 48 meses, la mediana de la SLP fue significativamente más larga para los pacientes que recibieron auto-TPH (38,6 vs 24,2 meses,  $p < 0,0001$ ). La SG a los 5 años también fue superior en los pacientes randomizados a recibir trasplante, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (71% vs 62%,  $p=0,27$ ). Es necesario un seguimiento más largo para analizar el impacto sobre la SG <sup>(31)</sup>.

Otros dos ensayos, uno de ellos promovido por el grupo francés de mieloma en colaboración con el instituto del cáncer Dana Farber y otro que está siendo realizado por el grupo europeo de mieloma intentarán esclarecer el papel del auto-TPH en el tratamiento de primera línea del mieloma.

El tratamiento estándar de acondicionamiento es melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. La irradiación corporal total (ICT) no ha demostrado superioridad y sí mayor toxicidad. La adición de busulfán al melfalán (esquema BUMEL) en el protocolo de acondicionamiento tiene mayor posibilidad de producir enfermedad venoclusiva, aunque la utilización de la forma intravenosa del busulfán permite paliar en parte este efecto <sup>(32)</sup>.

La fuente de progenitores más adecuada es la sangre periférica, y la estimulación se realiza con factores estimulantes de colonias de granulocitos

(G-CSF). La asociación de ciclofosfamida para la movilización, más que incrementar la eficacia antitumoral tiene como objetivo aumentar la celularidad de la recolección, aunque con G-CSF a dosis de 8-10 mcg/kg/día como agente único suele ser suficiente. <sup>(33)</sup> El valor umbral mínimo de células para un trasplante es  $2 \times 10^6$  CD34+ cél/kg <sup>(34-35)</sup>.

El empleo del doble trasplante o trasplante en tándem es controvertido. Existen diferentes ensayos clínicos de potencia adecuada y bien diseñados que demuestran el beneficio de un auto-TPH en tándem o de un segundo trasplante en determinados grupos de pacientes <sup>(36-37)</sup>. De todos modos, la validez externa de estos ensayos clínicos es cuestionable puesto que fueron diseñados en un momento en el que el tratamiento de inducción era inferior al actual.

#### **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH):**

Aunque se trate de un tratamiento potencialmente curativo, la alta mortalidad, que puede llegar al 50%, y la elevada morbilidad (enfermedad injerto contra huésped) limitan mucho su utilización. No obstante, un porcentaje de pacientes trasplantados cercano al 20% permanece en remisión durante largo tiempo, muchos incluso con respuesta molecular y supervivencias globales en torno a 7 años <sup>(38)</sup>. Con la finalidad de disminuir la toxicidad asociada al tratamiento mieloablativo, se ha planteado el acondicionamiento de intensidad reducida (TAIR), conocido como trasplante no mieloablativo o mini-alo-TPH, aunque la toxicidad de estos procedimientos sigue siendo alta y no están exentos de recaídas. En el momento actual el trasplante alogénico en cualquiera de sus modalidades debe considerarse de forma excepcional o en el contexto de un ensayo clínico.

TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE  
AUTÓLOGO

Una vez descartado el trasplante, la estrategia terapéutica a seguir depende de diferentes factores como la edad, presencia o no de insuficiencia renal, comorbilidades, estado general y agresividad de la enfermedad (compresión medular, hipercalcemia, gran masa tumoral...).

### **Tratamiento de inducción con quimioterapia y corticoides**

Durante muchos años el estándar de tratamiento en pacientes no candidatos a trasplante fue el esquema MP (un metanálisis de 27 ensayos clínicos no mostró diferencias en eficacia y SG a los 5 años frente a otras alternativas basadas en poliquimioterapia)<sup>(39)</sup>. El melfalán se administra por vía oral y antes de las comidas, pues los alimentos disminuyen su absorción. El tratamiento se debe prolongar tres meses después de obtener máxima respuesta (niveles de paraproteína estables durante 3 meses seguidos). Sigue siendo una opción válida en pacientes mayores en los que las combinaciones con inmunomoduladores o inhibidores del proteasoma no se consideran factibles.

### **Tratamientos de inducción con talidomida:**

La combinación de melfalán/prednisona/talidomida (MPT) se ha comparado con MP en seis EC fase III aleatorizados <sup>(40-45)</sup>, demostrando todos ellos diferencias en la tasa de respuestas y SLP a favor de MPT pero únicamente tres de ellos beneficios en SG. Un metanálisis de los seis estudios confirmó globalmente el beneficio en términos de respuestas globales, RC, SLP y SG. Globalmente, MPT aporta una tasa de RC del 13%, un aumento de la SLP de 14,9 a 20,3 meses (HR 0,68; IC 95% 0,61-0,76; p= 0,0001) y un aumento de la SG de 32,7 a 39,3 meses (HR 0,83; IC 95% 0,73-0,94; p=0,004)<sup>(46)</sup>.

La asociación de talidomida/dexametasona con ciclofosfamida en lugar de melfalán en el esquema CTD también ha sido estudiada en el ensayo MCR

Myeloma IX<sup>(47)</sup>. Esta combinación fue muy superior al esquema MP en respuestas globales (64% vs 33%  $P < 0,0001$ ) aunque sin diferencias significativas en SG. También la combinación de talidomida/dexametasona/doxorubicina liposomal pegilada ha sido evaluada en un ensayo fase II de 50 pacientes, mostrando una tasa de respuestas muy elevada (98%, con 34% respuestas completas), con SLP del 60% y SG del 74% a los tres años<sup>(48)</sup>. No obstante, hay que señalar que dichas combinaciones no están autorizadas en ficha técnica.

### **Tratamientos de inducción con bortezomib:**

Aunque la eficacia de bortezomib en monoterapia no es muy alta, ésta se ve incrementada de forma importante cuando se asocia a otros fármacos como corticoides y melfalán. El ensayo clínico más importante en primera línea, denominado estudio VISTA<sup>(49)</sup> que comparó esta asociación en el esquema MPB frente a MP en 682 pacientes con una mediana de edad de 71 años, obtuvo resultados muy favorables en el brazo de bortezomib con un tiempo hasta la progresión de 24 meses frente a 16 (HR=0,48;  $p < 0,001$ ) y una SG significativamente superior, con una mediana de seguimiento de 60,1 meses (HR = 0,695;  $p = 0,00043$ ), aún cuando se permitió utilizar posteriormente el bortezomib en el brazo control. Este ensayo fase III fue interrumpido prematuramente al alcanzarse los objetivos planteados antes de lo previsto y supuso la aprobación acelerada por parte de la FDA y la EMA. Bortezomib en este esquema de inducción se administra a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de forma bisemanal en los ciclos del primero al cuarto y semanal del quinto al noveno. Los efectos adversos más importantes tuvieron relación con toxicidad gastrointestinal y neuropatía. Con la finalidad de disminuir la toxicidad neurológica el grupo español desarrolló un ensayo fase III con una pauta semanal en lugar de

bisemanal. La neuropatía grado III disminuyó del 13 al 7% sin perder eficacia, al evitar las discontinuaciones de tratamiento por toxicidad <sup>(50)</sup>. La utilización de la vía subcutánea frente a la vía intravenosa, avalada por un estudio randomizado fase III mostró también una disminución de la neuropatía en todos los grados <sup>(51)</sup>. Bortezomib, al margen de los beneficios en términos de respuesta, ha demostrado aportar mejoría sobre el daño renal asociado al mieloma, pudiéndose administrar con toxicidad aceptable en pacientes en hemodiálisis. Es importante señalar que los pacientes en tratamiento con bortezomib deben recibir profilaxis antiviral (aciclovir 400 mg/12h ó 800 mg/24 h, valaciclovir 500 mg/8h o famciclovir 500 mg/8h).

#### **Tratamientos de inducción con lenalidomida:**

Lenalidomida en diferentes estudios fase I/II y análisis retrospectivos ha mostrado eficacia en el tratamiento del mieloma en primera línea en pacientes no candidatos a trasplante, pero los resultados más concluyentes son los del ensayo fase III FIRST <sup>(52)</sup> con 1623 pacientes, que comparó tres ramas de tratamiento: lenalidomida/dexametasona (LD) a dosis bajas hasta progresión, lenalidomida/dexametasona a dosis bajas durante 72 semanas y esquema MPT también hasta un máximo de 72 semanas. El objetivo principal, la SLP, fue favorable al tratamiento con lenalidomida (25,5 meses en la rama hasta progresión y 20,7 meses en el esquema de 72 semanas) vs MPT (21,2 meses). HR: 0,72; IC 95% (0,61-0,85); p< 0,001 entre LD hasta progresión y MPT. El tratamiento con LD hasta progresión también fue superior a MPT en SG a cuatro años (59% vs 56% con LD durante 72 semanas vs 51% con MPT). El resto de variables secundarias como tasas de respuesta, tiempo de respuesta y seguridad también fueron favorables para los tratamientos que incluían lenalidomida.

#### **Tratamientos de inducción con Bendamustina**

La bendamustina ha sido aprobada por la AEMPS junto con prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, que no son candidatos a trasplante y que tampoco pueden recibir inhibidores del proteasoma ni talidomida a causa de neuropatía periférica preexistente. Esta autorización está basada en un estudio de fase III <sup>(53)</sup> que comparó bendamustina y prednisona vs melfalán y prednisona en pacientes de nuevo diagnóstico y mostró beneficios sobre todo en términos de tiempo de progresión de la enfermedad (14 vs 10 meses). Se administra a dosis de 120-150 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 de cada ciclo asociada a prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 4 cada cuatro semanas.

#### TRATAMIENTO DEL MIELOMA EN RECAÍDA

Los pacientes en recaída constituyen un grupo heterogéneo integrado por los pacientes refractarios al tratamiento y los que recaen después de un periodo de remisión. Las opciones de tratamiento podrían ser diferentes en cada caso: volver al tratamiento anterior, instaurar una terapia nueva o plantear un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Elegir una u otra alternativa dependerá de varios factores:

- tratamientos previos, respuesta y duración de la misma a cada una de las líneas de tratamiento recibidas.

- características de la recaída: aparición progresiva de síntomas o aparición brusca de complicaciones, incluidas hipercalcemia, complicaciones óseas o insuficiencia renal.

- edad.

- estado general.

- reserva medular.

-toxicidad provocada por los fármacos recibidos previamente, gravedad, necesidad de interrumpir algún tratamiento anterior debido a la toxicidad, y grado de toxicidad residual o permanente.

Prácticamente todos los pacientes con mieloma recaen, por lo que es necesario considerar el tipo de terapia a utilizar en cada fase teniendo en cuenta que esto se valorará desde la terapia inicial, y la estrategia a seguir en la etapa inicial no debe perjudicar la utilización de tratamientos posteriores en la recaída. Además, la duración de la respuesta con las sucesivas líneas de tratamiento será cada vez menor y de peor calidad, aunque esto pueda cambiar con los nuevos fármacos en el futuro. Las recaídas en los pacientes que se producen tras una fase de respuesta o *plateau* (proteína M estable en suero y orina, sin evidencia de progresión del tumor, durante un periodo de al menos 4-6 meses) o la estabilización de larga duración, seguramente responden bien al tratamiento de la recaída

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción a considerar en la recaída. Se recomienda trasplante autólogo en los pacientes que no lo recibieron en primera línea, o en aquellos que habiéndolo recibido lograron una respuesta durante más de dos años. En pacientes jóvenes (<60 años) con respuestas inferiores al año quizá la mejor opción sería inducir una nueva respuesta con los nuevos fármacos seguida de un mini-alotrasplante. En caso de recaída tras doble trasplante las expectativas son peores y se podría considerar el trasplante alogénico. En cualquier caso, un trasplante alogénico nunca debe realizarse con enfermedad activa.

### **Principales fármacos utilizados en recaída**

#### **Talidomida:**

Aunque la talidomida ha sido frecuentemente utilizada en el tratamiento del mieloma en recaída, por ser la mayoría de los ensayos realizados no

controlados, con un número reducido de pacientes y dosis muy variables la evidencia científica es limitada<sup>(54)</sup>. No obstante, la evidencia acumulada de los múltiples estudios es favorable al uso de talidomida a dosis no superiores a 100 mg/día, siempre en combinación con dexametasona y con un control estricto de la toxicidad. Una revisión sistemática de 1912 pacientes con MM refractario o en recaída tratados con la asociación talidomida/dexametasona en ocho ensayos clínicos (n=283) y con talidomida en monoterapia en 42 ensayos clínicos (n=1629) confirmó una relación beneficio/riesgo superior para la combinación, con una diferencia en respuestas globales del 51% frente al 29%<sup>(55)</sup>. La combinación con cisplatino, adriamicina, ciclofosfamida y etopósido (esquema TD-PACE) es muy eficaz pero con mayor toxicidad, especialmente mielosupresión<sup>(56)</sup>.

### **Bortezomib**

El bortezomib demostró actividad en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en dos ensayos clínicos fase II (SUMMIT y CREST), en los que se incluyeron un total de 256 pacientes<sup>(57-58)</sup>. En ellos, el bortezomib se asoció a tasas de respuestas globales de entre 35-50%, y a una mediana de tiempo hasta progresión de siete meses en el SUMMIT y de once en el CREST. A partir de esos resultados se compararon la eficacia y la seguridad de bortezomib en monoterapia respecto al tratamiento considerado estandar (dexametasona a dosis altas) en el ensayo pivotal APEX, fase III con 669 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, tratados con un total de una a tres líneas previas.<sup>(59)</sup> En la rama de bortezomib se obtuvo una mediana de tiempo hasta la progresión superior (6,22 meses vs 3,49; HR=0.45, p<0.001) y mayor SG al año (80% vs 66%; HR=0,57, p=0.003). En el análisis de subgrupos, bortezomib parece más activo cuando se utiliza en líneas más precoces de tratamiento (tiempo hasta la progresión de 7 meses en

pacientes tratados únicamente con una línea previa respecto a 4,9 meses en pacientes tratados previamente con más de una línea).

La adición de dexametasona a bortezomib en pacientes que habían progresado a bortezomib en monoterapia presenta una tasa de respuestas del 18 al 34% <sup>(60)</sup>.

Un ensayo clínico fase III de 646 pacientes ha comparado la combinación de bortezomib+doxorrubicina liposomal pegilada vs bortezomib en monoterapia en pacientes con mieloma refractario o en recaída. Aunque en términos de respuestas globales no hubo diferencias (44% vs 41% en la rama control), los resultados fueron mejores para la rama de la asociación en la mediana de tiempo hasta la progresión (9,3 meses vs 6,5;  $p < 0.001$ ) <sup>(61)</sup>, lo que llevó a la aprobación por la EMA de la combinación de doxorrubicina liposomal pegilada y bortezomib, aunque dicha combinación no se utiliza de forma habitual, en primer lugar porque el estudio incluía únicamente pacientes no tratados previamente con bortezomib (y actualmente bortezomib forma parte de los tratamientos de primera línea) y, en segundo lugar, porque los estudios pivotaes de bortezomib en monoterapia demuestran que la eficacia del mismo en monoterapia en caso de respuesta subóptima se puede incrementar con la adición de dexametasona y, de hecho, en la práctica se emplea bortezomib combinado con dexametasona de forma habitual cuando no hay toxicidad limitante relacionada con la dexametasona.

Se han ensayado otras asociaciones con bortezomib en el contexto del paciente en recaída. De ellas, la más utilizada es la asociación con ciclofosfamida y dexametasona con tasas de respuesta global muy elevadas en torno al 75-88% con un 16-40% de respuestas completas. <sup>(62)</sup>

La posibilidad de volver a tratar con bortezomib ha sido evaluada en el estudio fase II RETRIEVE <sup>(63)</sup> en una población de pacientes tratados con

bortezomib y que recayeron al menos 6 meses después de la remisión. Se obtuvo un 40% de respuestas con una mediana del tiempo hasta progresión de 8,4 meses (rango 3,3–20,7; IC 95%: 7,9–9,7). Estos datos permiten reutilizar bortezomib en una nueva recaída cuando al menos han pasado 6 meses desde la obtención de la respuesta.

### **Lenalidomida:**

La combinación de lenalidomida y dexametasona demostró en dos ensayos fase III (MM 009 y MM 010) una eficacia superior al tratamiento de referencia con pulsos de dexametasona en pacientes con MM en recaída/refractario<sup>(64-65)</sup>. Estos ensayos pivotaes mostraron con resultados consistentes (n=704 en el análisis combinado de los dos estudios incluido en el informe EPAR) que la combinación lenalidomida/dexametasona se asoció a tiempo hasta la progresión y tasas de respuesta global y SG significativamente superiores a las obtenidas con dexametasona sola en pacientes con MM en progresión después de, como mínimo, un tratamiento previo. En el análisis combinado de los dos ensayos, la mediana del tiempo hasta progresión obtenida con lenalidomida/dexametasona fue el doble de la observada en el grupo control (48 semanas y 20 semanas), la tasa de respuestas globales a las 24 semanas de seguimiento se situó en torno al 61% en el grupo experimental respecto al 22% de la rama control (HR 0,18 [0,13-0,25]) y la SG a un año fue del 82% en el grupo de lenalidomida/dexametasona y del 75% en el grupo tratado con dexametasona sola (HR 0,75 [0,59-0,95]).<sup>(66)</sup>

La combinación lenalidomida/dexametasona también fue efectiva en términos de mediana de tiempo hasta la progresión en el subgrupo de pacientes con resistencia primaria a talidomida e incluso en pacientes que habían progresado después de recibir tratamiento con talidomida.

Los datos actuales sugieren que lenalidomida se tolera mejor que talidomida porque no produce somnolencia, estreñimiento o neuropatía. Sin embargo, sí provoca mielosupresión (neutropenia grado 3 en 17-30%, y trombocitopenia), que se controla bien con ajustes de dosis y/o asociación de factores estimulantes de colonias. Además, el riesgo de trombosis venosa profunda es alto (5-25%), siendo mayor si hay comorbilidad, historia previa de trombosis venosa profunda, uso concomitante de eritropoyetina, altas dosis de dexametasona, antraciclinas o gran masa tumoral. En estos casos es necesario usar profilaxis con heparina de bajo peso molecular o ácido acetil salicílico.

La combinación de lenalidomida con antraciclinas y dexametasona proporciona tasas de respuestas del 75-87% <sup>(67)</sup> y con ciclofosfamida y dexametasona del 65% <sup>(68)</sup>, pero no hay datos acerca de su superioridad frente a la combinación de referencia lenalidomida/dexametasona.

### **Pomalidomida:**

Es un análogo de lenalidomida y talidomida, que en combinación con dexametasona, ha mostrado eficacia en pacientes en recaída con hasta un 63% de respuestas <sup>(69)</sup>. Sin embargo, el mayor interés de este fármaco en el momento actual se centra en pacientes multitratados y refractarios a otras terapias. En este sentido el estudio fase II del grupo francés, en pacientes que habían recibido hasta cinco líneas previas y refractarios a bortezomib y lenalidomida, mostró una respuesta global del 34,9% y 6,3 meses de SLP <sup>(70)</sup>. Los estudios de la clínica Mayo <sup>(71)</sup> en pacientes refractarios revelaron resultados en la misma línea. En cuanto a la dosis y frecuencia de administración óptimas, aunque algunas otras opciones pueden ser aceptadas, la elegida como estándar en los ensayos randomizados es una dosis de 4 mg los días 1-21 seguidos de una semana de descanso.

Todos estos estudios fueron la base para el ensayo fase III MM-003, en el cual 302 pacientes con mieloma múltiple refractarios al tratamiento con lenalidomida y/o bortezomib, fueron randomizados en una razón 2:1 para recibir pomalidomida y dexametasona a dosis bajas versus dexametasona a altas dosis. Los pacientes asignados a la rama de dexametasona en monoterapia podían pasar al brazo experimental en el momento de la progresión. Se obtuvieron resultados favorables para el brazo de pomalidomida en términos de SLP (4 meses frente a 1,9 meses, (HR=0,48, IC 95 %, 0,39 – 0,60) y SG (12.7 meses frente a 8.1 meses, HR=0.74, p=0.0285) (72)

Además, pomalidomida también ha sido evaluada en pacientes con mieloma avanzado de alto riesgo genético obteniendo resultados esperanzadores. El perfil de seguridad de pomalidomida es muy similar al de lenalidomida constituyendo las alteraciones hematológicas la reacción adversa más destacable.

### **Carfilzomib:**

En los primeros ensayos clínicos en monoterapia, mostró un ratio medio de respuesta del 52% en pacientes naive para el bortezomib, (73) y un 20% para pacientes refractarios a bortezomib (74). Estos resultados supusieron la aprobación por la FDA para el tratamiento del mieloma refractario, y condicionaron el desarrollo de varios ensayos fase III para corroborar los resultados y ampliar las condiciones de utilización en mieloma refractario. El ensayo fase III ASPIRE comparó la asociación de carfilzomib con lenalidomida/dexametasona frente a un brazo control de lenalidomida/dexametasona en pacientes con mieloma refractario. La variable principal del ensayo, la SLP, fue superior en la rama de carfilzomib (26,3 meses frente a 17,6 meses, HR=0,69 IC 95 %, 0,570 – 0,834). (75) El ensayo fase III

ENDEAVOR llevado a cabo en 929 pacientes evaluó el efecto de carfilzomib/dexametasona a dosis bajas frente a bortezomib/dexametasona a dosis bajas en pacientes con mieloma múltiple en recaída tras un mínimo de uno y un máximo de tres regímenes terapéuticos. La SLP fue superior para la rama de carfilzomib (18,7 meses frente a 9,4 meses, HR=0,53, IC 95 %, 0,44 – 0,65).<sup>(76)</sup> Con respecto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo hematológico, aunque también se describió toxicidad renal o cardiopulmonar. En base a los datos de estos ensayos, la EMA aprobó las combinaciones descritas con carfilzomib en pacientes con mieloma refractario. La AEMPS ha aprobado la combinación triple (carfilzomib, lenalidomida y dexametasona) mientras que la combinación carfilzomib/dexametasona se encuentra pendiente de acuerdos de financiación.

#### **Daratumumab:**

Es un anticuerpo anti-CD38 humanizado que ya en los primeros ensayos fase I mostró una gran actividad en pacientes con mieloma refractario a varias líneas de tratamiento. Este fármaco tiene múltiples mecanismos de acción, incluyendo citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC), apoptosis y la modulación de la actividad enzimática mediada por CD38. El ensayo fase II SIRIUS<sup>(77)</sup> incluyó 106 pacientes que habían recibido una mediana de 5 líneas previas de tratamiento siendo el 95% de ellos refractarios a fármacos inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores. La dosis administrada fue de 16 mg/kg por vía intravenosa. La tasa de respuesta global fue del 29,2% (95% CI, 20,8-38,9) y la duración media de respuesta de 7,4 meses (95% CI, 5,5 - no estimable) lo que se pueden considerar buenos resultados para un fármaco en monoterapia y en una población multitratada. Daratumumab ha recibido la aprobación de la EMA y de la AEMPS.

### **Elotuzumab:**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido contra SLAMF7 (Molécula Linfocitaria Activadora de Señales), también llamada CS1, una glicoproteína altamente específica de las células plasmáticas, aunque puede ser expresada también en las células natural killer y células T CD8+.

Aunque los resultados en monoterapia fueron modestos (con estabilidad de la enfermedad como mejor respuesta), la combinación con lenalidomida y dexametasona ha dado mejores resultados. El mecanismo de acción propuesto por el cual se produce esta sinergia está mediado por la respuesta inmune. Lenalidomida parece modificar las células linfoides y las natural killer produciendo entre otros efectos un cambio de la conformación de sus citoesqueletos, favoreciendo así el reconocimiento por parte del sistema inmune de las células plasmáticas tumorales, y elotuzumab modificaría dichas células haciéndolas más susceptibles al ataque por las células del sistema inmunitario del paciente.

El ensayo fase III ELOQUENT-2<sup>(78)</sup> comparó elotuzumab+dexametasona+lenalidomida frente a dexametasona+lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Elotuzumab se administró a dosis de 10 mg/kg. La diferencia en respuestas globales fue de 79% para elotuzumab versus 66% en la rama control ( $p < 0.001$ ) y la SLP con datos de seguimiento a tres años fue más favorable en la rama de elotuzumab, 18,5 meses vs 14,3 control ([HR]: 0,73;  $p = 0,0014$ ). Además el estudio demostró que la rama de elotuzumab retrasaba de forma significativa hasta doce meses el tiempo hasta la siguiente línea de terapia. Actualmente se está ensayando esta combinación para pacientes de nuevo diagnóstico. Debido a estos resultados elotuzumab ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento del mieloma en pacientes refractarios o en recaída. Actualmente

también tiene aprobación de la EMA y en mayo de 2016 recibió la aprobación regulatoria de la AEMPS, junto con la asignación de código nacional.

### **Panobinostat:**

Panobinostat es un inhibidor de la histona deacetilasa.(HDACi). Las DACs son enzimas especializadas en eliminar grupos acetilo de varias proteínas, teniendo un papel importante en la oncogénesis. Se encuentran sobreexpresadas en las células del mieloma y la inhibición de su actividad podría conllevar actividad antitumoral. Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos en monoterapia realizados en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, han sido modestos, lo que ha promovido la búsqueda de sinergia con otros fármacos, de las cuales la más coherente desde el punto de vista científico es aquella que los combina con los inhibidores del proteasoma. La base de ello es la actuación sobre varias vías implicadas en el proceso *Unfolded Protein Response* (UPR): la inhibición del proteasoma bloquea la degradación de las proteínas ubiquitinadas no plegadas, y el uso de HDACis interfiere en la actividad de las proteínas de choque térmico, las cuales son necesarias para el correcto plegamiento de proteínas, lo que conduce a la acumulación de proteínas tóxicas mal plegadas provocando que la UPR sea ineficaz y desencadene la apoptosis.

Es el primer HDACi aprobado por la FDA y la EMA en pacientes con mieloma que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador. La aprobación se basó en los datos del ensayo randomizado fase III PANORAMA 1 con 768 pacientes, que comparó panobinostat con bortezomib y dexametasona frente a bortezomib y dexametasona. Los resultados en términos de SLP fueron favorables a la rama de panobinostat (12,0 vs 8,1 meses( $P<0.0001$ ))<sup>(79)</sup>

Para responder a la pregunta de si la adición de panobinostat podría revertir la resistencia a bortezomib se llevó a cabo el ensayo clínico fase II PANORAMA 2, de un solo brazo, con bortezomib (1.3mg/m<sup>2</sup>), panobinostat 20 mg por vía oral y dexametasona oral (20 mg), en pacientes que habían sido tratados con un IMD y eran refractarios a bortezomib (progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a la última línea con bortezomib). Los resultados indican que un 20-30% de estos pacientes podrían ser rescatados con la adición de panobinostat a la terapia con bortezomib.<sup>(80)</sup> En cuanto a las reacciones adversas, las principales ocurren sobre el aparato digestivo.

#### **Ixazomib:**

Es el primer inhibidor del proteasoma biodisponible por vía oral desarrollado para el tratamiento del mieloma múltiple. En el ensayo clínico TOURMALINE-MM1 que comparó lenalidomida+dexametasona+ixazomib vs lenalidomida+dexametasona la SLP fue 20,6 meses con el tratamiento triple en comparación con 14,7 meses para el grupo de control ([HR]: 0,742; p=0,012).<sup>(81)</sup> En base a estos resultados la FDA aprobó ixazomib para el tratamiento del mieloma refractario o recurrente, y posteriormente fue también aprobado por la EMA. En la actualidad se están desarrollando ensayos en monoterapia en pacientes en fases avanzadas/refractarias previamente tratados con otros inhibidores del proteasoma, así como en primera línea asociado a melfalán/prednisona y en combinación con lenalidomida. Con respecto a su toxicidad, la neuropatía periférica es la más frecuente, aunque también ha sido descrito rash cutáneo.

**Otras opciones** a valorar al margen de los nuevos fármacos, cuando estos estén contraindicados o exista resistencia, son la combinación melfalán/prednisona o ciclofosfamida/prednisona (si no se han utilizado

previamente), dexametasona a altas dosis, pulsos intravenosos de metilprednisolona, o esquemas de quimioterapia como el VAD o el DECEP descritos en la Tabla 5.

#### TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

La terapia de mantenimiento tiene como objetivo incrementar el tiempo hasta la recaída alargando el periodo de remisión. Actualmente es un tema controvertido, tanto en los pacientes sometidos a trasplante como en los no candidatos. Los principales problemas asociados son la toxicidad, su incidencia en la calidad de vida y la posibilidad de desarrollo de resistencias a los fármacos que pueda inducir una falta de respuesta si hay que utilizarlos en posteriores recaídas. Actualmente, aunque existe evidencia científica sobre la eficacia de fármacos como talidomida y bortezomib, solamente el interferón y la lenalidomida (en cuanto a su uso en primera línea hasta progresión) tienen la indicación como terapia de mantenimiento en el mieloma.

**Interferón alfa 2b:** Aunque en algunos estudios, como el metaanálisis del Myeloma Trialist Collaborative Group, el interferón mostró resultados satisfactorios <sup>(82)</sup>, su utilidad ha sido cuestionada debido a los resultados negativos obtenidos en diferentes estudios individuales y metaanálisis <sup>(83)</sup>, al tiempo que la validez externa de los ensayos clínicos que demuestran beneficio se ve limitada actualmente ante la aparición de fármacos de eficacia elevada en el tratamiento de segunda línea y posteriores. La principal ventaja de utilizar esta terapia sería evitar la aparición de resistencias a los nuevos fármacos, y el mayor inconveniente, los efectos secundarios que produce y su incidencia en la calidad de vida.

**Corticoides:** La prednisona ha sido evaluada en un ensayo randomizado a dosis de 50 mg cada 2 días vs 10 mg cada dos días, en pacientes que obtuvieron respuesta tras la inducción con el esquema VAD.

Tanto la SLP como la SG fueron superiores para la dosis de 50 mg sin que ello supusiera un incremento significativo en la toxicidad.<sup>(84)</sup> También se ha comparado la terapia de mantenimiento con dexametasona frente a interferón en pacientes tratados en primera línea con melfalán/dexametasona. No hubo diferencias significativas en cuanto a respuestas y SG, pero el tiempo hasta la segunda recaída refractaria a melfalán fue superior para la rama de interferón, lo que podría sugerir cierta superioridad de esta terapia en mantenimiento frente a dexametasona.<sup>(85)</sup>

**Talidomida:** seis ensayos clínicos en los que se utilizó talidomida a dosis bajas hasta progresión después de auto-TPH mostraron un incremento significativo en la SLP, y tres de ellos mostraron también aumento de la SG. Un metanálisis de dichos ensayos mostró incrementos en SLP y SG<sup>(86)</sup>. Otros dos metanálisis confirman también dichos resultados<sup>(87-88)</sup>. La duración del mantenimiento con talidomida está limitada por la toxicidad que produce, en particular la neuropatía periférica. En pacientes con factores citogenéticos de alto riesgo el tratamiento de mantenimiento con talidomida da lugar a una disminución en la supervivencia global ( $P=0.009$ )<sup>(89)</sup> por lo que en pacientes de estas características no debería emplearse.

**Bortezomib:** El bortezomib se ha estudiado en terapia de mantenimiento en pacientes sometidos a trasplante autólogo en dos ensayos fase III. En el estudio del grupo español la combinación bortezomib/talidomida fue superior a talidomida e interferón en términos de SLP aunque sin diferencias en SG entre los tres brazos<sup>(90)</sup>. En el estudio HOVON-65/GMMG-HD4 con una mediana de seguimiento de 74 meses, el tratamiento con bortezomib en inducción y mantenimiento mostró un incremento en SLP (27 meses vs 36) y en la mediana de SG (84 meses vs no alcanzado, ( $p=0.05$ )).<sup>(91)</sup> En ambos estudios el bortezomib formó parte de la terapia de inducción, por lo

que no se puede valorar de forma separada el beneficio que aporta la terapia de mantenimiento en los resultados globales.

En pacientes no candidatos a trasplante bortezomib también se ha estudiado en terapia de mantenimiento. En monoterapia o asociado a talidomida tras el tratamiento de inducción, ha mostrado un incremento tanto en las respuestas completas como en la SLP,<sup>(92)</sup> pero el beneficio en la SG sólo ha sido mostrado en un estudio del grupo GIMEMA,<sup>(93)</sup> que comparó el esquema de inducción MPBT seguido de mantenimiento con BT frente al esquema MPB. Con una mediana de seguimiento de 54 meses la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de la terapia de mantenimiento frente a 60 meses con MPB. No obstante, la utilización de diferentes regímenes de inducción en cada brazo impide establecer qué parte del beneficio sobre la supervivencia se debe exclusivamente a la terapia de mantenimiento.

**Lenalidomida:** El mantenimiento con lenalidomida después del auto-TPH ha sido estudiado en dos ensayos randomizados fase III. En el estudio IFM 05-02 se randomizaron 614 pacientes con lenalidomida 10 mg/día o con placebo hasta la progresión. Todos habían recibido previamente uno o dos auto-TPH, y una vez incluidos en el ensayo, recibieron dos ciclos de consolidación con lenalidomida. La SLP media fue de 41 meses para la lenalidomida y de 23 meses para la rama placebo ( $p < 0,001$ ). La SG fue del 74% para la lenalidomida y del 76% para el placebo sin diferencias significativas con una mediana de seguimiento de 45 meses. El grupo con lenalidomida presentó una incidencia mas elevada de segundas neoplasias (3,1/100 y 1,2/100 pacientes por año ( $p = 0,002$ )<sup>(94)</sup>). En el estudio CALGB se randomizaron 462 pacientes con lenalidomida 10 mg/d o placebo hasta la progresión después del auto-TPH. La SLP media fue de 46 meses para la lenalidomida y de 27 meses para el placebo ( $p < 0,001$ ). Con un seguimiento de 34 meses la SG fue

significativamente mejor con lenalidomida (85% en comparación con 77% en el grupo placebo). Al igual que en el ensayo IFM 05-02 el brazo de lenalidomida presentó una incidencia acumulativa de riesgo para segundas neoplasias superior que el placebo ( $p < 0,008$ )<sup>(95)</sup>. El hecho de que el incremento de SG en el estudio CALGB parece restringido sólo a los pacientes que tuvieron lenalidomida en el esquema de inducción y que aún no hay datos maduros de supervivencia de ambos estudios, hacen que la terapia de mantenimiento con lenalidomida post auto-TPH sea cuestionable. Actualmente esta indicación no está aprobada en ficha técnica.

También se ha estudiado el uso de lenalidomida como terapia de mantenimiento en pacientes no candidatos a trasplante. La terapia de mantenimiento con lenalidomida tras la inducción con melfalán/lenalidomida/prednisona (MPL) mostró un incremento en la SLP frente a MPL o MP (MPL-L: 31 meses versus MPL: 14 meses ( $p < 0.01$ ) versus MP: 13 meses ( $p < 0.01$ )), sin diferencias en términos de SG<sup>(96)</sup>. Posteriormente el ensayo pivotal (FIRST) en primera línea condicionó la aprobación del régimen de tratamiento de lenalidomida/dexametasona hasta progresión en pacientes no candidatos a trasplante, quedando implícitamente aprobada la terapia de mantenimiento en este grupo de pacientes.

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Aparte del tratamiento antitumoral para el control del mieloma, es de vital importancia el tratamiento de las complicaciones que se derivan de la propia enfermedad: lesiones esqueléticas, hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia e infecciones. Todas estas terapias han contribuido de forma importante al incremento de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

**Enfermedad ósea y dolor:** La enfermedad ósea se manifiesta por la tríada dolor óseo, fracturas patológicas motivadas por lesiones osteolíticas e

hipercalcemia. Para el tratamiento del dolor asociado a las alteraciones óseas, es necesario un abordaje multifactorial que incluya analgesia sistémica y medidas locales como radioterapia local y cirugía ortopédica. Además el propio tratamiento antitumoral específico mejora la patología ósea si consigue remitir la enfermedad.

En lo referente a analgesia sistémica se debe utilizar la “escalera analgésica” de la OMS, paracetamol-aines-opioides, aunque en muchos casos se opta directamente por el tercer escalón con las formulaciones de morfina retardada por vía oral o fentanilo transdérmico. Los AINES aunque son útiles en el dolor secundario a fracturas o aplastamientos vertebrales, tienen el riesgo de provocar fallo renal. Otras terapias que se pueden utilizar como coadyuvantes del tratamiento analgésico son relajantes musculares en el dolor dorso-lumbar asociado a fracturas vertebrales, amitriptilina, carbamazepina, pregabalina, gabapentina en dolor neuropático y dexametasona para el dolor óseo en los estadios avanzados de la enfermedad.

La radioterapia local es útil en el dolor refractario por lesiones óseas localizadas. Dosis de 10-30 Gy fraccionadas o una única dosis de 8 Gy son suficientes para la mayor parte de los pacientes. Asimismo, la radioterapia local está indicada en casos de compresión medular. La radiación de áreas extensas puede reducir la reserva medular y comprometer tratamientos posteriores con quimioterapia o trasplante de médula.

Los bifosfonatos tienen en la actualidad un papel destacado para el tratamiento de la patología ósea asociada a mieloma. Tanto el clodronato oral como el pamidronato y ácido zoledrónico intravenosos han demostrado eficacia en reducir complicaciones esqueléticas y dolor óseo en diferentes estudios. La ventaja en la administración de zoledrónico en 15 minutos, frente a pamidronato, en un mínimo de dos horas, y los resultados del estudio MRC

Myeloma IX <sup>(97)</sup> , donde se comparó clodronato oral frente a ácido zoledrónico con mejores resultados para este último en términos de reducción de eventos esqueléticos (27% vs 35,3%, p=0.0004), SLP (19,5 vs 17,5 meses, p=0,017) y SG (50 vs 44,5 meses, p=0,01), hacen que actualmente el ácido zoledrónico cada 3-4 semanas ajustado según función renal, sea el bifosfonato de elección.

Un aspecto aún no aclarado es cuándo se debe iniciar la terapia con bifosfonatos. Si existen lesiones óseas están claramente indicados, pero hay estudios que revelan que pacientes sintomáticos pero sin patología ósea también se pueden beneficiar <sup>(98)</sup>. En el mieloma asintomático, aunque puedan mejorar la densidad ósea, no disminuyen la tasa de progresión a mieloma sintomático y no están recomendados, al igual que en la GMSI. La toxicidad renal de los bifosfonatos es poco frecuente y está relacionada con enfermedad renal previa, edad avanzada y tratamiento prolongado. Uno de los principales efectos adversos de los bifosfonatos es la osteonecrosis del maxilar, que constituye una complicación con gran morbilidad y de tratamiento complejo y poco efectivo, por lo que la prevención basada en la revisión odontológica antes del tratamiento, higiene bucal y seguimiento estricto en las terapias de larga duración se hace imprescindible. La duración óptima del tratamiento con bifosfonatos no está claramente establecida, y aunque la eficacia parece mantenerse al menos dos años <sup>(99)</sup>, no se recomienda en general prolongarla más de dicho periodo, reiniciándose en caso de recaída. Asimismo se deben administrar suplementos de vitamina D durante el tratamiento. Todos estos principios han sido recogidos en las recomendaciones sobre el uso de bifosfonatos de ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2007 <sup>(100)</sup>.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos. Actualmente

está aprobado para el tratamiento de patología ósea asociada a tumores sólidos y se está ensayando en mieloma múltiple frente a ácido zoledrónico, ya que en los primeros ensayos en el subgrupo de un número reducido de pacientes con mieloma múltiple mostró un efecto negativo sobre la supervivencia. En el momento actual no hay datos que avalen su uso en esta patología <sup>(101)</sup>.

**Hipercalcemia:** Se define como aquella situación clínica que cursa con calcio sérico corregido ( $\text{calcio corregido} = \text{calcio medido} - (\text{proteínas totales g/dl} \times 0,676) + 4,87$ )  $>11,5$  mg/dl. Aparece en enfermedad activa, al diagnóstico o en las recaídas, y es importante el tratamiento precoz para evitar toxicidad renal. El 10% de los casos de MM sin insuficiencia renal se presentan con hipercalcemia, mientras que en los casos de pacientes con insuficiencia renal este porcentaje aumenta hasta el 60%. Se debe hidratar al paciente de forma intensa y administrar bifosfonatos. Se pueden utilizar además diuréticos y corticoides y en casos refractarios calcitonina. Una medida importante es evitar la administración de fármacos nefrotóxicos, particularmente AINES, contrastes radiológicos y aminoglucósidos.

**Insuficiencia renal:** La insuficiencia renal moderada o grave está presente en el momento del diagnóstico en un 20% de los pacientes con mieloma múltiple y en un 25% en el curso posterior de la enfermedad. La proteinuria por excreción de cadenas ligeras abundante se correlaciona con riesgo de depósito tubular de proteína e insuficiencia renal. La hipercalcemia es otro factor que empeora la función renal. La afectación renal se asocia a mayor riesgo de complicaciones precoces y a un peor pronóstico en términos de SG. La insuficiencia renal es reversible cuando es menos grave, de corta duración, hay menos proteinuria Bence Jones y está desencadenada por factores reversibles como infecciones, fármacos o hipercalcemia. Se considera que la

insuficiencia renal es habitualmente reversible en presencia de los tres factores siguientes:

SrCr < 4 mg/dl o 354  $\mu$ mol/l

Hipercalcemia >11,5 mg/dl o 2,88  $\mu$ mol/l

Proteinuria < 2 g/24 h

Más del 50% de pacientes con estos factores consiguen una función renal normal durante los tres primeros meses de tratamiento. Los fármacos que han demostrado mayor evidencia en la reducción rápida de la proteinuria y, por consiguiente, potencialmente más útiles para revertir la insuficiencia renal son la dexametasona a dosis altas y el bortezomib.

La hidratación intensa puede ir acompañada de alcalinización de la orina con bicarbonato. Para la eliminación del plasma de las cadenas ligeras monoclonales responsables del fallo renal puede ser útil la plasmaféresis o hemodiálisis. La instauración de una terapia antitumoral de forma precoz disminuye también la producción de cadenas ligeras por el clon tumoral y contribuye a revertir la insuficiencia renal.

**Anemia:** Aparece en un 70% de los pacientes al diagnóstico. El grado de anemia es proporcional a la actividad de la propia enfermedad disminuyendo con la remisión de la misma e incrementándose en los periodos de recaída. Los agentes estimulantes de la eritropoyetina han demostrado en numerosos estudios incrementar los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades transfusionales. Están especialmente indicados durante el tratamiento con quimioterapia, sobre todo cuando existe insuficiencia renal y la concentración de hemoglobina es inferior a 10g/dl. Si después de cuatro semanas del inicio de tratamiento no se consigue un incremento de al menos 1g/dl de hemoglobina se deberá suspender. Es importante valorar la administración de suplementos de hierro en función de los niveles de

saturación de la transferrina. Un metanálisis de 28 estudios randomizados con 8323 pacientes<sup>(102)</sup> no ha revelado diferencias entre los diferentes estimulantes de la eritropoyetina (EPO alfa, EPO beta, darbepoetina) en cuanto a eficacia y toxicidad. Hasta ahora no se ha demostrado el beneficio de estos agentes en términos de supervivencia.

**Infecciones:** La infección es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM. El aumento de la susceptibilidad del paciente con mieloma a la infección es resultado de la interacción entre los tratamientos antineoplásicos, la edad y las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Los episodios de neutropenia febril deben ser tratados de forma precoz y con antibióticos que cubran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y gram negativos como *Escherichia coli*, que son los patógenos más habituales en estos pacientes. El uso de profilaxis antibiótica con co-trimoxazol o quinolonas durante el tratamiento del mieloma con antitumorales se ha evaluado en varios estudios y el posible beneficio no compensa la toxicidad y la aparición de resistencias, por lo que no está justificado de forma rutinaria, aunque en pacientes mayores y con comorbilidades podría valorarse su uso.<sup>(103-104)</sup> La utilización de inmunoglobulinas a altas dosis para prevención de infecciones tampoco está recomendada salvo en pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves recurrentes<sup>(104-105)</sup>. Como recomendaciones generales se puede considerar la utilización de profilaxis antibiótica en pacientes con comorbilidades y alto riesgo de infección durante los tres primeros meses de tratamiento con quimioterapia o esteroides, la profilaxis con antivirales como aciclovir o valaciclovir para prevenir la reactivación del virus zoster, durante la terapia con bortezomib y de 30 a 60 días después de la misma, y la instauración de forma rápida de un tratamiento antibiótico de amplio espectro en caso de fiebre o sospecha de infección.

**Alteraciones hemostáticas:** El riesgo inherente de trombotopatía en las gammapatías monoclonales se incrementa de forma importante cuando el paciente está en tratamiento con quimioterapia, altas dosis de corticoides e IMiDs. El IMWG (International Myeloma Working Group) ha establecido los factores de riesgo de trombosis venosa profunda (dependientes del paciente, relacionados con la propia enfermedad y con el tratamiento), y así en las terapias con IMiDs, se debe recomendar profilaxis con ácido acetil salicílico cuando exista uno o ningún factor de riesgo, y heparinas de bajo peso molecular o warfarina si existen más de dos factores de riesgo asociados. <sup>(106)</sup>

## **ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS**

Las principales terapias de mieloma en primera línea han sido objeto de estudio desde el punto de vista farmacoeconómico. En el modelo de evaluación económica que realizó el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2010 para bortezomib y talidomida a partir de las variables de eficacia de sus principales ensayos clínicos (Myeloma IX study, Vista, IFM 99/06, IFM 01/01, GIMEMA), en el cual se compararon los esquemas MP, MPT, MPB y CTD, se comprobó que cualquier esquema con bortezomib y talidomida era coste efectivo con respecto a MP, siendo el esquema dominante, y por tanto el recomendado, el MPT<sup>(107)</sup>. En contraposición, un estudio americano <sup>(108)</sup> realizado dos años antes a partir de los mismos datos había concluido que MPB era más coste-efectivo que MPT, por lo que ambos estudios han sido objeto de crítica. En cualquier caso, lo que parece claro es que bortezomib y talidomida resultan coste efectivos en los esquemas de inducción en primera línea.

Por otra parte, el trasplante autólogo tras inducción en primera línea se ha evaluado en varios estudios farmacoeconómicos. Tanto el realizado en Canadá <sup>(109)</sup> como uno noruego <sup>(110)</sup> y otro francés <sup>(111)</sup>, este último con tres

subgrupos de pacientes en cuanto a pronóstico y tratamiento, concluyen que el trasplante autólogo es coste efectivo con rangos de coste eficacia incremental (CEI) que no superan los 30.000 \$/años de vida ajustados por calidad (AVAC).

En el contexto del tratamiento de mantenimiento, el interferón ha sido evaluado en términos de coste-efectividad en varios estudios farmacoeconómicos, en los que por su elevado coste y modesta eficacia frente a MP, se concluye que su eficiencia es discutible <sup>(112)</sup>. Sin tener la indicación aprobada en ficha técnica, talidomida parece ser coste eficaz en terapia de mantenimiento, aunque es difícil establecer los ratios coste efectividad por no estar bien definidas las dosis y las duraciones óptimas de tratamiento. <sup>(113)</sup>

Las terapias para el tratamiento del mieloma en recaída también se han evaluado desde el punto de vista del coste -efectividad. En un estudio de evaluación realizado por el NICE en el año 2007 se consideró bortezomib coste -efectivo frente a la terapia con corticoides a altas dosis, con un CEI en torno a 21.000 £/AVAC. <sup>(114)</sup> Con el fin de no superar este ratio se estableció un acuerdo de riesgo compartido donde el coste de la terapia de los pacientes no respondedores era asumido por el laboratorio farmacéutico. En este mismo escenario, en el año 2009 el NICE realizó una evaluación de lenalidomida frente a dexametasona a altas dosis para pacientes en segunda recaída o en primera recaída si estaba contraindicado el bortezomib. En este caso se consideró que la terapia era coste -efectiva, aplicando los criterios *end of life* y para un máximo de dos años de tratamiento. <sup>(115)</sup>

Otros estudios farmacoeconómicos han comparado bortezomib vs lenalidomida en términos coste-eficacia obteniendo diferentes resultados. Un estudio sueco <sup>(116)</sup> concluyó que en pacientes en primera recaída bortezomib era el esquema dominante con un CEI de 90.000 €/AVAC, a diferencia de otro estudio escandinavo realizado en Noruega, con un diseño bastante similar y

para la misma población, en el cual el brazo de lenalidomida presentaba mejores ratios en términos coste-efectividad y coste-utilidad que el del bortezomib<sup>(117)</sup>. Un estudio realizado en Estados Unidos<sup>(118)</sup> que valora únicamente los costes de lenalidomida frente a bortezomib en la terapia del mieloma en recaída, sin evaluar eficacia, concluye que los costes por paciente de ambos tratamientos son similares. De todo lo expuesto anteriormente se deduce que habría que tener mucha cautela en la interpretación de los datos a la hora de extraer conclusiones, ya que los estudios son limitados y los resultados controvertidos al comparar escenarios diferentes, principalmente porque los costes totales tanto directos como indirectos asociados a las terapias pueden diferir de forma importante de unos países a otros

## **NUEVAS MOLÉCULAS EN INVESTIGACIÓN**

Los grandes avances en el campo de la inmunología, la genética y la biología molecular han permitido identificar los distintos mecanismos implicados en los cambios que tienen lugar en las células tumorales y el microambiente celular y así caracterizar nuevas dianas moleculares y desarrollar fármacos que permitan un control mejor de la enfermedad actuando a diferentes niveles.

En el desarrollo de los nuevos inhibidores del proteasoma, el **oprozomib** es un compuesto de segunda generación análogo estructural de carfilzomib que al igual que ixazomib posee biodisponibilidad por vía oral. Este fármaco ha mostrado un perfil de eficacia y seguridad favorable asociado a pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma refractario o en recaída.<sup>(119)</sup>

**Marizomib** se encuentra aún en etapas tempranas de desarrollo mostrando menos neuropatía que sus análogos y con buenas tasas de respuesta en pacientes muy pre-tratados.<sup>(120)</sup>

Rituximab (anti-CD20) fue el primer anticuerpo monoclonal investigado en mieloma múltiple, aunque con resultados desalentadores. A partir de ese

momento, otros MoAbs han sido ensayados en el tratamiento del mieloma.

**CD38, CD138, CD56 y CD 40** son otros antígenos presentes en las células plasmáticas frente a los que han sido dirigidos los anticuerpos monoclonales.

El anticuerpo dirigido contra CD38 denominado **isatuximab** (SAR650984), con un perfil de eficacia y seguridad similar a daratumumab, en la actualidad se encuentra inmerso en ensayos clínicos de fase II.

**Lorvotuzumab** e **indatuximab** son dos anticuerpos dirigidos ante CD56 y CD138, respectivamente. Ambos tienen en común la conjugación con un agente citotóxico (DM1 y DM4 respectivamente). El efecto antitumoral se consigue por la sinergia del anticuerpo con el quimioterápico al que está unido. Los ensayos clínicos de fase I en monoterapia mostraron buenos resultados en pacientes multitratados.<sup>(121-122)</sup>

Dos anticuerpos contra CD40, **dacetuzumab** y **lucatumumab**, han mostrado resultados modestos en monoterapia y actualmente se está investigando si su combinación con lenalidomida y dexametasona podría producir un efecto sinérgico e incrementar las respuestas.

El **factor de activación de las células B** es miembro de la superfamilia de factores de necrosis tumoral que promueve la supervivencia de las células B malignas, incluyendo aquellas pertenecientes al mieloma. Un anticuerpo frente a éste, conocido como **tabalumab** ([LY2127399](#)) ha sido combinado con bortezomib con y sin dexametasona obteniendo una tasa de respuestas del 46%.<sup>(123)</sup>

**Siltuximab** (CNTO 328) posee un mecanismo de acción diferente ya que su acción no se dirige contra la superficie de un antígeno, sino contra la **IL6** (la cual es soluble), impidiendo la unión con su receptor. Dos ensayos clínicos de fase II en combinación con dexametasona o bortezomib/dexametasona se han llevado a cabo mostrando una tasa general

de respuestas del 19% y del 57% respectivamente.<sup>(124-125)</sup> También se ha ensayado en primera línea en un estudio de dos brazos que comparó melfalán/prednisona/bortezomib con o sin siltuximab sin obtener diferencias significativas<sup>(126)</sup>

**IPH2101** es un anticuerpo tipo inmunoglobulina frente a las células natural killer que bloquea la inmunotolerancia producida por las células de HLA de clase I que se produce en las células del mieloma cuando estas se unen a los receptores de las natural killer. Este anticuerpo no ha obtenido respuestas en monoterapia y los resultados al aplicarlo conjuntamente con lenalidomida son modestos.<sup>(127-128)</sup>

La investigación sobre los inhibidores de la desacetilasa se ha centrado en obtener una acción más selectiva para disminuir la toxicidad, por lo que se ha promovido el desarrollo de un inhibidor específico de **HDAC-6**, el **rocilinoestat** que parece ofrecer mejor tolerabilidad a nivel digestivo.<sup>(129)</sup>

En relación al ciclo celular se han desarrollado fármacos que interfieren con la formación del huso mitótico, como por ejemplo los inhibidores de la **aurora kinasa A**, como el **alisertib** (MLN8237), cuyos estudios en fases preliminares y en combinación con bortezomib han demostrado eficacia en pacientes refractarios.<sup>(130)</sup> **La proteína KSP** es un miembro de la superfamilia de kinesinas perteneciente a los microtúbulos que tiene un papel crítico en la mitosis ya que media la separación del centrosoma así como el ensamblaje y mantenimiento del huso mitótico. **Filanesib** (Arry-520) es un inhibidor de KSP que al bloquear esta proteína, produce inmovilización de células en mitosis induciendo su apoptosis. En los primeros estudios obtuvo buenas respuestas en combinación con dexametasona en pacientes muy refractarios y actualmente hay en marcha dos ensayos de fase II asociado a bortezomib y

carfilzomib, siendo uno de los medicamentos más prometedores para el tratamiento del mieloma múltiple.<sup>(131)</sup>

En el desarrollo de fármacos inhibidores de la protein kinasa, varios inhibidores de tirosina o serina treonina kinasa han sido investigados para el tratamiento del mieloma múltiple con diferentes resultados. Uno de los de más reciente aparición es el **inhibidor de CDK** (ciclina dependiente de kinasa), **dinaciclib**, que actúa inhibiendo a CDK 1, 2, 5 y 9. El efecto antimieloma se basa en su acción inhibitoria de CDK-5. Esta inhibición es una de las que produce más sensibilización del paciente al bortezomib, aunque también dinaciclib ha mostrado actividad en monoterapia. En cuanto a los inhibidores de la tirosina kinasa, los más estudiados hasta el momento son los inhibidores del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos en pacientes con t(4;14), aunque los resultados obtenidos con ellos hasta el momento son decepcionantes.

Varios inhibidores del factor de crecimiento **c-kit** también han sido evaluados. **Imatinib y dasatinib** fueron estudiados en combinación con bortezomib y lenalidomida con resultados poco concluyentes.

La vía de señalización **P13K/AKT/mTOR** es quizás una de las más importantes en la patogenia del mieloma múltiple. Inhibidores de AKT como la **perifosina** o GSK211083 han sido estudiados en combinación con bortezomib o con lenalidomida con buenos resultados. Varios inhibidores de la vía mTOR, como **everolimus** y **temsirolimus**, también han sido evaluados tanto en monoterapia como en combinación con bortezomib o lenalidomida.

La vía **RAS/RAF/MEK/ERK** también ha sido ampliamente estudiada. Por un lado se ha desarrollado el **tipifarnib**, un inhibidor de la farnesil-transferasa que impide la activación de RAS, el **selumetinib** (quizás el más prometedor) que actúa inhibiendo a MEK o el inhibidor de la proteína kinasa p38-mitógena

conocido como **talmapimod** que ha sido ensayado en combinación con bortezomib. Otro prometedor compuesto es el **plitidepsin**, un activador de la proteína kinasa de p38/c-JUN N-terminal y que en la actualidad se halla inmerso en un ensayo de fase III, en pacientes refractarios.<sup>(132)</sup>

Algunas secuencias de genoma completas han revelado la presencia de mutaciones en las **quinasas BRAF** en el 4% de pacientes con mieloma, lo cual ha promovido el estudio de **vemurafenib**, una pequeña molécula que inhibe a estas proteínas mutadas, en la terapia del mieloma.

El efecto alquilante se ha seguido investigando en el desarrollo de nuevos medicamentos en la terapia del mieloma. En este contexto la **bendamustina** ha sido el último fármaco en incorporarse al arsenal terapéutico y actualmente hay otros en desarrollo como el **melfalan-flufenamida**, un profármaco de melfalán con estructura dipeptídica. Esta formulación de melfalan conjugado con fenilamina, confiere mayor potencia antimieloma al melfalán ya que su liberación se produce preferentemente en las células malignas (la rotura del enlace se realiza por peptidasas que son sobreexpresadas en el interior de las células tumorales). Otro agente alquilante de nuevo desarrollo con un especial mecanismo de activación es **evofosfamida** (TH-302). Se trata de un profármaco que se torna activo en el ambiente de hipoxia que tiene lugar en los tejidos tumorales, liberando ifosfamida.

Dos nuevos fármacos comparten el mecanismo común de promover daño sobre el DNA o inhibir su reparación. **Zalypsis** es un producto de origen marino que se une al surco menor del DNA e induce la rotura de la doble hebra. El otro agente es el inhibidor de la ADP-ribosa polimerasa **veliparib**, el cual ha sido combinado con bortezomib en búsqueda de sinergia con el

objetivo de promover daño sobre el DNA o inhibir su reparación, obteniendo buenos resultados en fases preliminares.

Actualmente, al igual que en otras patologías tumorales se están investigando diferentes estrategias en el contexto de la inmunooncología para el tratamiento del mieloma múltiple. El bloqueo de los *checkpoints* o puntos de control inmunológico que utilizan las células tumorales para evadirse del sistema inmune se puede conseguir de diferentes formas, mediante el bloqueo de CTLA-4 como **ipilimumab**, o de PD1/PDL-1 como **pembrolizumab** y **nivolumab**, fármacos que actualmente están en desarrollo clínico para el tratamiento del MM refractario a otras líneas.<sup>(133-134)</sup> Otras estrategias de inmunoterapia son las basadas en el uso de vacunas antiidiotipos, las combinadas con células dendríticas y el uso de la terapia celular NK.<sup>(135)</sup>

Probablemente las mayores expectativas en la terapia del mieloma múltiple al igual que en otras hemopatías malignas se centran en el desarrollo de las CAR T-cells (Chimeric Antigen Receptor T cells), que son linfocitos T del paciente modificados genéticamente que actúan contra el tumor. Los resultados preliminares de este tipo de terapia en pacientes con MM multitratados son esperanzadores.<sup>(136)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Díaz-Maqueo JC. Historia del mieloma múltiple. Rev Biomed 2006; 17:225
- 2-Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>,)
- 3- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016 Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
- 4-Alexander DD, Mink PJ, Adami HO. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 2007;120 Suppl 12:40-61
- 5-Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía clínica de Gammopatías monoclonales Castilla y León 2013. Junta Castilla y León. 2013.  
<http://www.sclhh.org/docs/pdf/consenso/Oncoguia%20Mieloma%20Multiple.pdf>
- 6-Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 2009;113: 5412-7.
- 7-San Miguel JF, Lahuerta JJ, Garcia-Sanz R et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? Hematol J. 2000;1(1):28-36.
- 8-Bladé J, San Miguel JF. Gammopatías monoclonales. En Medicina Interna, Farreras-Rozman (Eds.).Elsevier ediciones Madrid, 2004; 1758-64.
- 9- Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. (1994) Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol, 53: 207-12

10-Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. (1993) Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol*, 11: 1311-5.

11-Ong F, Hermans J, Noordijk EM et al. (1995) Is the Durie and Salmon diagnostic classification system for plasma cell dyscrasias still the best choice?. Application of three classification systems on a large population-based registry on paraproteinaemia and multiple myeloma. *Ann Hematol*, 70: 19-24

12-Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23 (15): 3412-20, 2005.

13 Greipp PR, San Miguel JF, Durie BG et al. International Myeloma Working Group (2005) International Staging System for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 25: 3412-20.

14-Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb; 28(2):269-77

15-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma Version 1:2012. Disponible en <http://www.jnccn.org/content/9/10/1146.full.pdf+html>

16-Mateos MV, Hernández M, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369(5):438-447

17-Durie BG, Kyle RA, Belch A., et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003;4 (6):379-98.

18-Djulgovic,B., Blumenreich,M., Hadley,T., et al.Meta-analysis of chemotherapy in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10(8):1366-7.

19 Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone

as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4621-9.

20- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase iii hovon-65/gmmg-hd4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946–55. doi: 10.1200/JCO.2011.39.6820

21-Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589–1596.

22-Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-85.

23- Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L et al. Bortezomib-based versus non bortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013; 31:3279–3287

24- Barlogie B, Anaissie E, Van Rhee F, et al: Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. *J Clin Oncol* 2010; 28:3023-3027

25- Van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature

discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010; 116, 1220-1227.

26- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Eng J Med* 1996; 335 : 91-97.

27- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003 May 8; 348(19):1875-83

28-Barlogie B., Kyle R.A., Anderson K.C. 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

29- Blade J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification versus continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005 106:3755-3759.

30- Femand 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 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 9227-9233.

31-Palumbo A, Cavallo F, Gay F et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371:895-905

32- Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-López J et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma

patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*, 95: 1913-1920. Elsevier ediciones Madrid, 2004; 1758-64.. *Hematol J*,4: 379-98.

33-De la Rubia,J., Blade,J., Lahuerta,J.J., et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica*. 2006;91:621–627

34-Pérez-Simón, JA, Martín, A. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell .*Bone Marrow Transplantation*,1999 24, 1279–1283.

35-Attal,M., Harousseau,J.L., Facon,T., et al Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495-2502

36- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007; 25:2434-41.

37-Bjorkstrand B, Klausen TW, Remes K, et al. Double vs. single high dose melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a region-based study in 484 patients from the Nordic area. *Hematology reviews* 2009; 1:9-13.

38-Corradini P, Cavo M, Lokhorst H et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2003 102:1927-1929

39-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;16:3832–3842.

40-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 randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1209-1218.

41-Hulin C, Facon T, Rodon P et al Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27:3664-3670.

42-Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III Study of the Value of Thalidomide Added to Melphalan Plus Prednisone in Elderly Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28:3160-3166.

43-Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2011 Jan; 86(1):16-22. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01524.x.

44-Waage A, Gimsing P, Fayers P et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010 Sep 2; 116(9):1405-12. doi: 10.1182/blood-2009-08-237974. Epub 2010 May 6.

45-Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2007; 109:2767-2772.

46-Fayers PM, Palumbo A, Hulin C .Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood.* 2011 Aug 4; 118(5):1239-1247

47-Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118:1231–1238

48-Offidani M, Corvatta L, Piersantelli MN, et al. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposo-mal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(7):2159–2164.

49- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:906-17.

50-Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 934–41.

51-Moureau P B, Pylipenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, noninferiority study. *Lancet Oncology* 2011;12: 431-444.

52-Lotfi Benboubker, M.D., Meletios A. Dimopoulos, M.D. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma *N Engl J Med* 2014;371:906-17.

53-Pönisch et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of

the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205-12.

54-Yakoub-Agha, C. Doyen, C. Hulin, et al. A multicenter prospective randomized study testing non-inferiority of thalidomide 100 mg/day as compared with 400 mg/day in patients with refractory/relapsed multiple myeloma: Results of the final analysis of the IFM 01–02 study. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr 7520.

55-Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. Thalidomide in Relapsed or Refractory Patients with Multiple Myeloma: Monotherapy or Combination Therapy? A Report from Systematic Reviews. *Blood* 2005;106: abstr 5125

56-Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2732–2739

57-Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-17.

58-Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia* 2007;21:151-7.

59-Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487-2498.

60-Jagannath, S., Durie, B.G., Wolf, J., Camacho, E., Irwin, D., Lutzky, J., McKinley, M., Gabayan, E., Mazumder, A., Schenkein, D. & Crowley, J. (2005b) .Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129, 776

61-Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25):3892-3901.

62- Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92:1149–1150

63-Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013; 160:649–659.

64-Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

65-Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357:2133-42.

66-Informe EPAR Revlimid. EMEA 2007.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm>

67-Knop S, Gerecke C, Topp MS et al. Lenalidomide (Revlimid), Adryamicin and Dexamethasone is safe, and effective in treatment of relapsed

Multiple Myeloma –First results of a German Multicenter phase I/II trial. *Blood* 2006; 108(11):125A–A

68-Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol.* 2007; 137:268–9.

69-Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA et al. Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2009;27: 5008–14

70-Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. *Blood* 2013; 121: 1968–1975.

71-Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of two dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 2011; 118: 2970–2975

72-Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct; 14(11):1055-1066.

73-Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase II study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012; 120:2817–25.

74- Vij R, Siegel DS, Jagannath S et al. An open-label, single-arm, phase II study of single agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory

multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. Br J Haematol. 2012; 158:739-48.

75-A. Keith Stewart, M.B., Ch.B., S. Vincent Rajkumar, M.D .Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma N Engl J Med 2015; 372:142-152

76-Dimopoulos, Meletios A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase III, open-label, multicentre study .The Lancet Oncology, Volume 17 , Issue 1 , 27 – 38

77- Lonial S. , Weiss B M . Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase II trial. The Lancet, Volume 387, Issue 10027,01551-1560.

78-Sagar Lonial, M.D., Meletios Dimopoulos, M.D., Antonio Palumbo, M.D., Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma N Engl J Med 2015;373:621-31.

79- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase III trial. The Lancet Oncology , Volume 15 , Issue 11 , 1195 - 1206

80- Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. Blood 2013; 122: 2331–2337.

81- Philippe Moreau, M.D., Tamás Masszi, M.D., Ph.D., Norbert Grzasko, M.D. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 374:1621-1634.

82- Ludwig H, Fritz E. Interferon in multiple myeloma--summary of treatment results and clinical implications. *Acta Oncol.* 2000;39 (7):815-21.

83-Friz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000;11: 1427-36.

84-Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 99:3163-3168

85-Alexanian R, Weber D, Dimopoulos M, et al. Randomized trial of alpha-interferon or dexamethasone as maintenance treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2000;65: 204–209.

86 Nooka AK, Behera M, Boise LH et al. Thalidomide As Maintenance Therapy in Multiple Myeloma (MM) Improves Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS): A Meta-Analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2011; 118, 1855.

87-Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M et al. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: Meta-analysis. *Leukemia Research.* 2012; 36: 1016–1021.

88-Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al on behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012 119:7-15

89-MorganGJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al . The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood.* 2012;119(1):7–15

90- Rosiñol L, Cibeira MT, Mateos MV et al. A Phase III PETHEMA/GEM Randomized Trial of Postransplant (ASCT) Maintenance in Multiple Myeloma:

Superiority of Bortezomib/Thalidomide Compared with Thalidomide and Alfa-2b Interferon. ASH Annual Meeting Abstracts, 2011; 118, 3962.

91-Sonneveld P, Schmidt-Wolf I, Van der Holt B et al. HOVON-65/GMMG-HD4 Randomized Phase III Trial Comparing Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone (PAD) Vs VAD Followed by High-Dose Melphalan (HDM) and Maintenance with Bortezomib or Thalidomide In Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). ASH Annual Meeting Abstracts, 2010; 116, 40.

92- Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. Blood. 2012 Sep 27; 120(13):2581-8

93-Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Overall Survival Benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance with Bortezomib-Thalidomide (VMPT-VT) Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012, 120: 200.

94-Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1782-91

95-McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1770-81.

96-Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1759-1769

97-Gareth J Morgan, Faith E Davies, Walter M Gregory .First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial Lancet. 2010 Dec 2; 376(9757): 744–751.

98-Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Effects of induction and maintenance plus long term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: MRC Myeloma IX trial. Blood 2012, 119(23)

99-Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98: 1735-1744.

100- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007;25:2464-72.

101-Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29 (9): 1125-32.

102-Ross SD, Allen IE, Henry DH, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: A systematic review of the literature. Clin Ther 2006;28:801–831

103-Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, Morrow GR. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. Leukemia. 2012; 26: 2517–20.

104- Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011;154(1):76–103.

105- Rajkumar SV, Kyle RA. Approach to management and supportive care. En: Richardson PG & Anderson KC (eds.). *Multiple Myeloma.* Remedica Publishing, London and Chicago 2004: 147-72.

106-Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.

107- NICE. Technology appraisal guidance TA228. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. <http://www.nice.org.uk/TA228>.

108-Tien Wang .The Cost-Effectiveness of Bortezomib for the Initial Treatment of Multiple Myeloma in the United States . *Blood ASH Annual Meeting Abstracts (2009)*

109-Tom Kouroukis, Bernie J., O'Brien, Ann Bengner Cost-effectiveness of a Transplantation Strategy Compared to Melphalan and Prednisone in Younger Patients with Multiple Myeloma. *Leukemia & Lymphoma* Volume 44, Issue 1, 2003

110- Gulbrandsen N, Wisloff F, Nord E, et al. Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma (Structured abstract). *European Journal of Haematology*; 2001. p. 328-36.

111- Henon P, Donatini B, Eisenmann JC, et al. Comparative survival, quality of life and cost-effectiveness of intensive therapy with autologous blood cell transplantation or conventional chemotherapy in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(1): 19-25.

112- Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol.* 2000 Nov;11(11):1427-36.

113-García Quetglas E, Azanza Perea JR, Lecumberri Villamediana R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad *Med Clin (Barc).* 2008 May 3; 130(16):626-35.

114-NICE technology appraisal guidance 129. Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma, Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA129GuidanceWord.doc>; October 2007.

115-NICE Technology Appraisal guidance TA171. Lenalidomide guidance. <http://www.nice.org.uk/TA>; June, 2009.

116-Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol.* 2010 Dec;85(6):484-91.

117-Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ.* 2011;14(6):690-7

118-Brian Durie, Gary Binder, Chris Pashos Total cost comparison in relapsed/refractory multiple myeloma *J Med Econ.* 2013; 16(5): 614–622.

119-Jatin J. Shah, MD, Ruben Niesvizky 378 Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (OPomd) in Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Initial Results of a Phase Ib Study (NCT01999335) 57th Annual Meeting & exposition. Orlando, FL December 5-8, 2015 .

120-Richardson PG, Spencer A, Cannell P, Harrison SJ, Catley L, Underhill C et al. Phase I clinical evaluation of twice-weekly marizomib (NPI-0052), a novel proteasome inhibitor, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM). ASH Ann Meet Abstr 2011; 118: 302.

121-Chanan-Khan A, Wolf JL, Garcia J, Gharibo M, Jagannath S, Manfredi D et al. Efficacy analysis from phase I study of lorvotuzumab mertansine (IMGN901), used as monotherapy, in patients with heavily pre-treated CD56-Positive multiple myeloma - a preliminary efficacy analysis. ASH Ann Meet Abstr 2010;116: 1962

122-Heffner LT, Jagannath S, Zimmerman TM, Lee KP, Rosenblatt J, Lonial S et al. BT062, an antibody-drug conjugate directed against CD138, given weekly for 3 weeks in each 4 week cycle: safety and further evidence of clinical activity. ASH Ann Meet Abstr 2012; 120: 4042.

123-Raje N, Faber Jr EA, Richardson PG, Schiller GJ, Hohl RJ, Cohen AD et al. Phase I study of tabalumab, a human anti-BAFF Antibody and bortezomib in patients with previously-treated multiple myeloma. ASH Ann Meet Abstr 2012; 120: 447.

124-Voorhees PM, Manges RF, Sonneveld P, Jagannath S, Somlo G, Krishnan A et al. A phase II multicenter study of siltuximab, an anti-IL-6

monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. ASH Ann Meet Abstr 2011;118: 3971.101

125-Rossi J-F, Manges RF, Sutherland HJ, Jagannath S, Voorhees P, Sonneveld P et al. Preliminary results of CNTO 328, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in combination with bortezomib in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. ASH Ann Meet Abstr 2008; 112: 867.

126-San Miguel J, Blade J, Samoilova OS, Novgorod N, Shpilberg O, Grosicki S et al. Randomized, open-label, phase II study of siltuximab (an anti-IL-6 Mab) and bortezomib-melphalan-prednisone versus bortezomib-melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. Haematologica 2013;98: Abstract P225.

127-Benson Jr DM, Hofmeister CC, Padmanabhan S, Suvannasankha A, Jagannath S, Abonour R et al. A phase I trial of the anti-KIR antibody IPH2101 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2012; 120: 4324-4333.

128-Benson JR DM, Cohen AD, Munshi NC, Jagannath S, Spitzer G, Hofmeister CC et al. A phase I trial of the anti-inhibitory KIR antibody, IPH2101, and lenalidomide in multiple myeloma: interim results. ASH Ann Meet Abstr 2012; 120: 4058.

129-Raje N, Hari PN, Vogl DT, Jagannath S, Orlowski RZ, Supko JG et al. rocilinostat (ACY-1215), a selective HDAC6 inhibitor, alone and in combination with bortezomib in multiple myeloma: preliminary results from the first-in-humans phase I/II study. ASH Ann Meet Abstr 2012; 120: 4061

130-Stewart AK, Vij R, Laubach JP, Hofmeister CC, Hagerty R, Dueck AC et al. Phase I study of aurora kinase inhibitor MLN8237 and bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. ASH Ann Meet Abstr 2012; 120: 1859.

131-Shah JJ, Zonder JA, Cohen A, Bensinger W, Kaufman JL, Orlowski RZ et al. The novel KSP inhibitor ARRY-520 is active both with and without low-dose dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide: results from a phase 2 study. *ASH Ann Meet Abstr* 2012; 120: 449.

132-Aplidin® shows positive results in pivotal phase III clinical trial for multiple myeloma [news release]. Madrid, Spain: PharmaMar; March 31, 2016. [https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/03/PR\\_Positive-Results\\_ADMYRE.pdf](https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/03/PR_Positive-Results_ADMYRE.pdf). Accessed April 4, 2016.

133-Paiva B, Azpilikueta A, Puig N, et al. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015; Oct;29(10):2110-3

134-Ray A, Das DS, Song Y, et al. Targeting PD1- PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2015;29(6):1441-1444.

135-Abbas AS, Shi M , Wang M et al. Remissions of Multiple Myeloma during a First-in-Humans Clinical Trial of T Cells Expressing an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor. *Blood*: 2015, suppl 1, ASH annual meeting, abstract 126

136- Ocio, E M; Richardson, P G; Rajkumar, S V et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* (08876924);Mar 2014, Vol. 28 Issue 3, p52