



# Guías Prácticas Clínicas

## PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2014

Sociedad Chilena de Hematología  
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)  
[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible a julio de 2014.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante será discutida en forma periódica en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Patricia Fardella

Dra. Vivian Lois (Mieloma en insuficiencia renal)

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao, Dr. Jorge Alfaro, Dr. Claudio Flores, Dr. Pablo Ramírez, Dr. Sergio Portiño.



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

### **Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere**

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Mieloma Múltiple.  
El Mieloma Múltiple es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 con el código C900, desde 1997.

### **Usuarios a los que está dirigida la guía**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Mieloma Múltiple mayores de 15 años"

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Mieloma Múltiple, basadas en la mejor evidencia científica disponible y el consenso de los expertos.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en tratamiento y seguimiento de los pacientes con Mieloma Múltiple



## **TABLA DE CONTENIDOS**

**1.- INTRODUCCIÓN**

**2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

**3.- ETAPIFICACIÓN y CLASIFICACION PRONÓSTICA**

**4.- CRITERIOS DE RESPUESTA**

**5.- TRATAMIENTO**

**6.- SEGUIMIENTO**

**7.- ALGORITMO**

**8.- BIBLIOGRAFÍA**



## 1.- INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que clínicamente se caracteriza por la presencia de anemia, hipercalcemia, falla renal, lesiones óseas osteolíticas y una elevada frecuencia de infecciones (1).

Su incidencia a nivel mundial está reportada en 1% de cáncer y 13% de los cánceres hematológicos. La edad promedio de presentación es de 70 años. La frecuencia de presentación según edad es: menores de 65 años 35%, entre 65 y 74 años 28%, mayores de 75 años 37%. (2) La incidencia en Chile es de 2,9 casos/100.000 habitantes en hombres y de 2,5 en la mujer. (3)

### *Incidencia de patología Hematológica maligna, según encuesta 2003-2007 (MINSAL)*

Tipo de patología	N° casos/año	TBI	TAI	Tasas RM	N° muertes/año	TBM
Mieloma Múltiple hombres	235,8	2,9	3,3	3,8	196,4	2,4
Mieloma Múltiple mujeres	203,4	2,5	2,3	2,6	180,4	2,2

TBI: Tasa Bruta de incidencia, TAI: Tasa Ajustada por Edad por la nueva población estándar de OMS, RM: Región Metropolitana, TBM: Tasa Bruta de Mortalidad

En Chile se ha reportado un aumento de incidencia de algunos tipos de cáncer, en este grupo está MM y Linfoma No Hodgkin. Por tratarse de neoplasias de adultos y en especial de adultos mayores (edad media al diagnóstico 70 años), la incidencia y prevalencia va aumentando con la edad.

El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable, en una serie de 245 pacientes tratados en 6 centros nacionales entre los años 1998 a 2002, la sobrevivida a 5 años fue de solamente 23% y un 20% de los pacientes fallecieron antes de 6 meses luego del diagnóstico (4). En los últimos años con la aparición de nuevas drogas el pronóstico de pacientes ha mejorado.



## 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios utilizados para el diagnóstico de MM y otras gamopatías monoclonales son los propuestos por el International Myeloma Working Group (IMWG). Tabla 1 (5).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de GMSI, MM asintomático y MM sintomático - International Myeloma Working Group**

- **Gamopatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI)**  
Todos los siguientes.
  - 1.- Paraproteína monoclonal en el suero < 3gr/dL o en la orina < 1gr/24hr.
  - 2.- Plasmocitosis en médula ósea < 10%.
  - 3.- Calcio, hemoglobina y creatinina normales. Ausencia de lesiones óseas, ausencia de manifestaciones clínicas de amiloidosis.
  
- **Mieloma Múltiple Asintomático**  
Se requieren los 2 criterios.
  - 1.- Paraproteína monoclonal en el suero  $\geq 3\text{gr/dL}$  y/o Infiltración plasmática de la médula ósea  $\geq 10\%$ .
  - 2.- Ausencia de síntomas o evidencias de disfunción orgánica en relación con el mieloma (CRAB).
  
- **Mieloma Múltiple Sintomático**  
Se requieren los 3 criterios.
  - 1.- Plasmocitosis monoclonal en médula ósea > 10% o plasmocitoma.
  - 2.- Presencia de paraproteína monoclonal en el suero o en la orina.
  - 3.- Disfunción orgánica en relación con el mieloma (1 o más criterios).
    - Calcio elevado  $10,5 > \text{mg/dL}$  sobre el normal o  $> 11.5 \text{ mg/dL}$ .
    - Insuficiencia renal: Creatinina  $> 1,96 \text{ mg/dL}$ .
    - Anemia: Hemoglobina  $< 10 \text{ gr/dl}$  o  $2 \text{ gr/dl}$  por debajo de la normalidad.
    - Lesiones óseas: líticas, osteoporosis severa o fracturas patológicas.
    - Otros: Infecciones a repetición, amiloidosis, hiperviscosidad sintomática.

Se recomienda realizar los siguientes test diagnósticos: (6,7)

- a) Identificación y cuantificación del componente monoclonal:
    - Electroforesis de proteínas en suero y orina.
    - Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.
    - Inmunofijación de cadenas pesadas y livianas en plasma y orina.
    - Proteinuria de 24 horas.
- \*Cadenas ligeras libres (no secretores, hiposecretores). No es un criterio diagnóstico.



- b) Infiltración medular por células plasmáticas:
- Aspirado y/o biopsia de médula ósea.
- c) Enfermedad ósea:
- Serie ósea radiológica completa: huesos largos, columna, pelvis, cráneo, parrilla costal.
  - Resonancia Nuclear Magnética (RNM): En sospecha de compresión medular, mieloma indolente de alto riesgo o para diferenciar entre osteoporosis e infiltración por mieloma.
  - PET/CT: Es de utilidad en casos de plasmocitomas de partes blandas o en mielomas con baja expresión de paraproteína en sangre. (8)
- d) Evaluación general y factores pronóstico:
- Hemograma VHS.
  - Examen completo de orina.
  - Creatinina y clearance de creatinina.
  - Calcio.
  - Albúmina.
  - Deshidrogenasa Láctica (LDH).
  - $\beta 2$  microglobulina.
  - Búsqueda de amiloidosis: Biopsia médula ósea y/o amiloide en grasa subcutánea (tinción de rojo Congo).
  - Cariograma convencional y FISH para deleciones y traslocaciones específicas, si se dispone. (Tabla de Factores Pronósticos)

#### **RECOMENDACIÓN:**

**Los criterios de la IMWG pueden ser usados para diagnosticar enfermedades de células plasmáticas. GradoC/IV**



### 3.- ETAPIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

El sistema propuesto por Durie y Salmon en 1975 (Tabla 2), ha sido reemplazado por el Sistema de Etapificación Internacional (ISS) para estratificar a los pacientes en 3 etapas. (Tabla 3) (9,10).

**Tabla 2. Clasificación de Durie Salmon (9)**

ETAPAS	CARACTERÍSTICAS
<b>Etapa I</b>	Todas las características deben estar presentes: <ul style="list-style-type: none"><li>· El nivel de hemoglobina está levemente por debajo del normal (pero &gt; 10 g/dL).</li><li>· Las radiografías óseas son normales o muestran una sola área de daño óseo.</li><li>· Los niveles de calcio en la sangre son normales (menos de 12 mg/dL).</li><li>· Sólo hay una cantidad de inmunoglobulina monoclonal relativamente pequeña en la sangre u orina.</li></ul>
<b>Etapa II</b>	Las características son entre las etapas I y III.
<b>Etapa III</b>	Una o más de las siguientes características deben estar presentes: <ul style="list-style-type: none"><li>· Bajo nivel de hemoglobina (&lt; 8.5 g/dL).</li><li>· Alto nivel de calcio en la sangre (&gt; 12 mg/dL).</li><li>· Tres o más áreas de destrucción ósea.</li><li>· Grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal en la sangre u orina.</li></ul>

A con creatinina < 2 mg/dL, B con creatinina >2 mg/dL

La Tabla 3 muestra la clasificación de riesgo Internacional ISS. (10)

**Tabla 3. Sistema de etapificación internacional (ISS) (10)**

Etapa		% Población	Mediana sobrevivida
I	$\beta 2$ microglobulina < 3,5 mg/L y albumina $\geq$ 3,5 g/dL	28	62 meses
II	$\beta 2$ microglobulina < 3,5 mg/L y albumina < 3,5 g/dL o $\beta 2$ microglobulina 3,5 a 5,4 mg/L	33	44 meses
III	$\beta 2$ microglobulina $\geq$ 5,5 mg/L	39	29 meses



Clasificación de riesgo, mSMART 2.0 para manejo de pacientes con mieloma múltiple activo (Tabla 4).

**Tabla 4.- Clasificación de Mieloma Múltiple Activo, mSMART 2.0 (11)**

RIESGO	CARACTERÍSTICAS	Frecuencia (%)	OS años
Alto	Del 17p, t(14;16), t(14;20) por FISH GEP de alto riesgo	20	3
Intermedio	t(4;14) pero pronóstico si se asocia a $\beta 2$ microglobulina elevada y anemia Amplificación C1q/21 por FISH Cariotipo complejo, deleción 13 o hipodiploidía Índice Proliferativo de Células Plasmáticas alto	20	4 - 5
Standard *	Todos los otros: trisomías, t(6;14), t(11;14) esta última puede asociarse a leucemia de células plasmáticas	60	8 - 10

\*Peor pronóstico si se asocia a LDH elevada y  $\beta 2$  microglobulina > 5.5 mg/L. GEP: Perfil de expresión genética: no está recomendado para uso clínico, aunque existe un kit disponible. FISH: hibridización in situ. OS: sobrevida global

## EVALUACIÓN PRONÓSTICA

**Tabla 5.- Factores pronósticos en Mieloma Múltiple. (11, 12)**

FACTORES PRONÓSTICOS	
Biología Tumoral	Ploidías y deleción cromosoma 13 en cariograma convencional FISH del 17p (del p53), t(4;16), t(4;20), t(4;14), t(11;14), t(6;14), alteraciones cromosoma 1 (amplificación C1q21/deleción C1p3) LDH Índice proliferativo de células plasmáticas Presentación como Leucemia células plasmáticas Perfil expresión genética (GEP) de alto riesgo
Masa Tumoral	Etapa en Clasificación de Durie Salmon ISS Enfermedad extramedular
Características Paciente	ECOG Edad Función renal
Respuesta a la inducción	



## RECOMENDACIÓN

- El ISS debe ser usado al diagnóstico (grado C/IV)
- Las anomalías cromosómicas pueden ser estudiadas para predecir pronóstico (Grado C/IV)
- Nuevos marcadores pronósticos (Perfil de expresión génica, inmunofenotipo y PET/CT) necesitan más evaluaciones (Grado C/IV)

## 5.- CRITERIOS DE RESPUESTA

Criterios de respuesta al tratamiento actualizados por el IMWG (13):

- Respuesta completa estricta (RCs):  
Respuesta Completa + cociente de cadenas libres en suero normal + ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea.
- Respuesta completa (RC):  
Inmunofijación negativa en suero y orina + desaparición de todos los plasmocitomas +  $\leq$  5% de células plasmáticas en médula ósea.
- Respuesta parcial muy buena (Very Good Partial Response, VGPR):  
Componente M en suero u orina detectable por inmunofijación pero no por electroforesis o disminución del componente M  $\geq$  90% en suero y disminución a  $<$  100 mg en orina de 24 hrs.
- Respuesta parcial (RP):  
Disminución del componente M  $\geq$  50% en suero y disminución  $\geq$  90% o a  $<$  200 mg en orina de 24 hr.
- Enfermedad estable:  
No cumple las definiciones anteriores ni de enfermedad progresiva.
- Enfermedad progresiva: requiere uno o más de lo siguiente:
  - Aumento de  $\geq$  25% desde el valor inicial del componente M en suero u orina. El aumento absoluto debe ser  $\geq$  0,5 g/dL en plasma y  $\geq$  200 mg en orina de 24 hr.
  - Indicadores directos de progresión de la enfermedad o de daño de órganos blanco (CRAB):
    - 1) Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas.
    - 2) Aumento definitivo de un plasmocitoma o lesión ósea preexistente.
    - 3) Hipercalcemia  $>$  11,5 mg/dL.
    - 4) Disminución de hemoglobina  $\geq$  2 g/dL.
    - 5) Aumento en creatinina a  $\geq$  2 mg/dL.



## RECOMENDACIÓN

Los criterios actualizados de IMWG pueden ser usados para evaluar respuesta a la terapia, cada 30 a 60 días, durante el tratamiento.

## 5.- TRATAMIENTO

### Objetivos del tratamiento

- 1.- Prolongar la sobrevida.
- 2.- Retardar la progresión.
- 3.- Mejorar la calidad de vida.

“Se debe lograr la mayor erradicación del clon tumoral a una toxicidad razonable”.

#### - **Mieloma Múltiple Asintomático**

Estudios clínicos no han revelado ventajas cuando el tratamiento es iniciado en las etapas más precoces de la enfermedad (GMSI o MM asintomático); el inicio del tratamiento hasta la aparición de síntomas clínicos continúa siendo la conducta recomendada (7). Se recomienda controlar cada 2-3 meses.

Sin embargo hay Mielomas asintomáticos donde se podría considerar un inicio precoz de la terapia: (11)

- Mieloma asintomático con plasmocitos en médula ósea > 60% sugiere progresión rápida a mieloma sintomático. (11)
- Cadenas ligeras libres en plasma marcadamente alteradas: Si el ratio de cadenas alteradas/cadenas normales es  $\geq 100$ , el riesgo de progresión es 80% a 2 años. Con alto riesgo de falla renal. (14)
- PET/CT o RNM con evidencias de compromiso óseo o de enfermedad extramedular. (15)

- **Mieloma Múltiple Sintomático:** Una o más de las siguientes características:

Hipercalemia (>11.5)  
Insuficiencia Renal Crónica (Creatinina >2 mg/dl)  
Lesiones óseas líticas u osteopenia  
Anemia Hb < 10gr/dl o 2 g/dl bajo lo normal.  
Infecciones a repetición, amiloidosis e hiperviscosidad.



## I.- MIELOMA RECIÉN DIAGNOSTICADO

### A.- Pacientes jóvenes, candidatos a trápante.

Aproximadamente 35% de los pacientes son menores de 65 años.

#### A. 1.- Quimioterapia de inducción:

- Considerar condición del paciente
- Considerar factores de riesgo de la enfermedad en elección de terapia. Mayor énfasis en los pacientes de riesgo bajo, que pueden verse más afectados en términos de toxicidad (11)
- Considerar efecto en la sobrevida y calidad de vida. En ausencia de evidencias claras de ambas con un esquema, se debe elegir el esquema menos tóxico y de menor costo. (11)
- Considerar el acceso a fármacos
- Preferir asociación de 3 drogas en todos los pacientes

En la Tabla 6 se señalan algunos esquemas recomendados y en Tabla 7 la eficacia de ellos.

**Tabla 6: Esquemas recomendados para inicio de terapia en candidatos a trasplante (7)**

DROGAS	3 drogas	2 drogas	4 drogas
Bortezomib	PAD (20), VCD (16)	VD	
Bortezomib / IMiD	VRD (18), VTD		VRDC (23), VDTC (23)
Lenalidomida		RD, Rd	
Talidomida	TAD, CTD	TD	

PAD: Bortezomib, Adriamicina, dexametasona; VCD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VRD Bortezomib, lenalidomida, dexametasona; VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona; TAD: Talidomida, adriamicina, dexametasona; CTD: Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; TD: talidomida, dexametasona; VD: Bortezomib, dexametasona; RD: lenalidomida, dexametasona; Rd: lenalidomida, dexametasona dosis bajas; VRDC: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona, ciclofosfamida; VDTC: Bortezomib, dexametasona, talidomida, Ciclofosfamida

**Tabla 7: Eficacia de esquemas**

ESQUEMA	ORR	CR+VGPR	OS 3 años
VTD (17)	93%	62%	84%
TD (17)	79%	28%	84%
VD (19)	79%	38%	81%
Rd (21)	70%	40%	74%
RD (21)	81%	50%	75%

VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona; TD: talidomida, dexametasona; VD: Bortezomib, dexametasona; RD lenalidomida, dexametasona; Rd: lenalidomida, dexametasona dosis bajas



Uso de inhibidores de proteosomas en casos de alto riesgo. Ventajas terapéuticas de Bortezomib en pacientes con t (4;14). (11)

Talidomida, dexametasona y Ciclofosfamida, es una buena alternativa de bajo costo.

El uso de Bortezomib subcutáneo se recomienda en pacientes con neuropatía previa o con alto riesgo de neuropatía periférica. (24)

Por sus efectos teratogénicos, la talidomida y análogos deben indicarse bajo medidas de anticoncepción efectivas. (2B)

#### **RECOMENDACIÓN:**

**Categoría 1 NCCN: VTD, PAD, TD**

**Categoría 2A NCCN: VD, VCD, VRD**

**Categoría 2B NCCN: D, TD, Bortezomib Dexa Doxo liposomal, Vincristina Dexa y Doxo liposomal**

SE SUGIERE EVALUAR RESPUESTA luego del 3er o 4° ciclo (7,11)

Si logra al menos respuesta sub-óptima (< RP), se sugiere realizar Trasplante Autólogo dosis altas de Melfalán, 200 mg/m<sup>2</sup>. Recomendación 1

Se sugiere cambiar esquema previo a Trasplante Autólogo si enfermedad progresiva

No administrar más de 4 ciclos, especialmente si el esquema inicial es Lenalidomide + Dexametasona.

Si no se puede trasplantar continuar con terapia hasta mejor respuesta. Luego de mejor respuesta, pasar a mantención o suspender terapia.

A.2.- Trasplante Autólogo de Médula ósea (TAMO): Se discute en la guía de trasplante



### A.3. Mantención

Es uno de los temas de mayor controversia. Guía NCCN 2013 recomienda uso de talidomida y lenalidomida en categoría 1 y Bortezomib en categoría 2A

- Talidomida es efectiva en disminuir el riesgo de recaída o muerte en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (determinada por FISH). Es una opción en pacientes post trasplante o con terapia convencional. (29). Según guías de IMWG talidomida puede ser dada a la mínima dosis efectiva (50 mg) para reducir efectos adversos.

- Lenalidomida (25). Prolonga la sobrevida libre de enfermedad (PFS) post TAMO y sin TAMO, el beneficio en sobrevida no es claro. Hay controversia en el beneficio de mantención según el estado de enfermedad (CR vs < CR) y el riesgo citogenético. El riesgo de segunda neoplasia no ha sido consistentemente observado en todos los estudios. La duración del tratamiento no es clara ni tampoco el riesgo de seleccionar clones resistentes. (29)

- Bortezomib el impacto de Bortezomib como droga única no ha sido investigado. Según clasificación mSMART Bortezomib post trasplante tiene nivel de evidencia III y recomendación grado B (11). Bortezomib Prednisona ha mostrado utilidad en dos estudios y tiene una recomendación 2 A en Guías NCCN. (26, 27)

- Observación un grupo de pacientes tienen una prolongada PFS; 50% de pacientes con mieloma están libres de progresión por 2 años o más. Muchos de ellos no lograron RC y muchos estaban en VGPR; se cree que se han transformado a un estado GMSI. En estos pacientes se realizó sólo observación. (28)

En suma: (29)

- Ninguno de los nuevos agentes está aprobado para mantención en pacientes recién diagnosticados y en no candidatos a trasplante.

- Talidomida es una buena opción en pacientes de bajo riesgo. Usar en la mínima dosis efectiva por no más de 1 año.

- Lenalidomida efecto en mejorar PFS, no claro en sobrevida. No es claro el impacto en la calidad de vida con uso prolongado. Se debe discutir con el paciente los beneficios y riesgos de su uso.

- Bortezomib como droga única en mantención no está definido, pero puede ser útil en pacientes de riesgo alto.



## **B.- Pacientes mayores (>65 años), no candidatos a trasplante.**

La discontinuación de tratamiento afecta en forma negativa los resultados. Discontinuaciones, disminución de la intensidad de dosis son frecuentes en pacientes mayores y en especial > 75 años; en ellos, los efectos adversos son la principal causa de discontinuación. Por esta razón es fundamental evaluar comorbilidades, fragilidad y discapacidad, para proponer una terapia adecuada. (30)

Esquemas con 3 drogas se proponen para pacientes en buen estado general y con dos drogas para pacientes vulnerables. (30)

Se recomienda utilizar combinaciones de drogas que incluyan inhibidores de proteasoma en pacientes con factores de riesgo. (31)

Se recomienda reducir dosis en pacientes con al menos un factor de riesgo: edad > 75 años, comorbilidad, fragilidad o discapacidad. (32, 33)

**Tabla 8: Factores de riesgo a considerar en pacientes mayores de 65 años (32,33)**

Factores de Riesgo	Definición
Comorbilidad	Presencia de 2 o más patologías asociadas
Fragilidad	Presencia de 3 o más condiciones de fragilidad ( debilidad, baja de peso, baja actividad física, baja resistencia y baja velocidad de marcha)
Discapacidad	Limitaciones para llevar a cabo actividades de la vida diaria o dependencia por deficiencia física o mental

**Tabla 9: Esquemas recomendados en pacientes no candidatos a trasplante (7)**

DROGAS	3 drogas	2 drogas	4 drogas
Talidomida	MPT, CTD	TD	
Bortezomib	MPV, VCD	VD	VMPT
Talidomida / Bortezomib	VTD		
Lenalidomida		RD, Rd	
Si no se dispone de otras		MP, BP	

MPT: Melfalán, prednisona, talidomida; CTD: Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; MPV: Melfalán, prednisona, Bortezomib; VCD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona; TD: talidomida, dexametasona; VD: Bortezomib, dexametasona; RD: lenalidomida, dexametasona; Rd: lenalidomida, dexametasona dosis bajas, MP: melfalán, prednisona, BP: Bendamustina, prednisona; VMPT: Bortezomib, melfalán, prednisona, talidomida



**Tabla 10: Eficacia de esquemas en no candidatos a trasplante.**

ESQUEMA	CR (%)	PFS/EPs/TTP (%)	OS (%)
MPT (34)	14	43 – 24 meses	50 – 39 meses
VMP (35)	30	50 - 24 meses	68 - 36 meses
Rd ( 21)	4	50 – 25 meses	76 – 23 meses
CTD (36)	13	50 – 13 meses	50 – 33 meses
VCD (37)	22	93 – 12 meses	100 – 12 meses
VMPT (38)	38	56 – 36 meses	89 – 36 meses
VD	33 CR/nCR	50 – 14 meses	87 – 12 meses
MPR (41)	10	50 – 31 meses	70 - 36 meses
VRD (42)	37	75 – 18 meses	97 – 18 meses
RD (21)	5	50 – 19 meses	75 – 24 meses
TD		21,2 m 16,7 m	44,8 meses y 19,5 meses en > 75 años
MP (34)		29,2 m 20,7 m	57,9 meses y 41,3 meses en > 75 años

MPT: Melfalan, prednisona, talidomida; CTD: Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona; MPV: Melfalán, prednisona, Bortezomib; VCD: Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona; VTD: Bortezomib, talidomida, dexametasona; TD: talidomida, dexametasona; VD: Bortezomib, dexametasona; RD: lenalidomida, dexametasona; Rd: lenalidomida, dexametasona dosis bajas, MP: Melfalán, prednisona; VMPT: Bortezomib, melfalán, prednisona, talidomida; MPR: Melfalán, prednisona, lenalidomida; VRD: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona. CR: Remisión Completa; PFS Sobrevida libre de Progresión, EPs /TTP: Tiempo a la progresión; OS sobrevida Global

En mayores de 75 años, se recomienda reducir la dosis de dexametasona, ya que las dosis altas tienen menor sobrevida debido a infecciones y patología cardiovascular.

#### RECOMENDACIÓN:

- Para pacientes en buenas condiciones usar terapia en dosis total: MPT; VMP; Rd, VMPT-VT y MPR-R. (Grado A/Ib).
- MPT puede ser elegida por ser oral y de bajo costo. (Grado C/IV)
- VMP y VMPT-VT o VCD y VRD elegir en pacientes que necesiten rápida reducción de la enfermedad.
- Preferir Bortezomib semanal y subcutáneo, tiene menos efectos adversos. (Grado C/IV)
- Rd o MPR-R pueden elegirse por ser vía oral y no producir neuropatía. (Grado C/IV)

**Categoría 1 NCCN: MPT, VMP, Rd, MPR.**

**Categoría 2A NCCN: VD**

**Categoría 2B NCCN: MP, TD, Dexametasona, Dexametasona Vincristina Doxo liposomal**



**Tabla 11.- Ajuste de dosis según vulnerabilidad. (43)**

<b>Dosis</b>	<b>nivel 0</b>	<b>nivel -1</b>	<b>nivel -2</b>
Dexametasona días 1, 8, 15 y 22	40 mg	20 mg	10 mg
Prednisona 3 veces por semana	50 mg	25 mg	12.5 mg
Melfalán días 1 al 4, cada 4 sem	0.25 mg/Kg	0.18 mg/Kg	0.13 mg/Kg
Cicofosfamida 3 veces por sem	150 mg	100 mg	50 mg
Talidomida diaria	200 mg	100 mg	50 mg
Lenalidomida días 1 a 21 cada 4 sem	25 mg	15 mg	10 mg
Bortezomib días 1, 8, 15 y 22	1.3 mg/m <sup>2</sup>	1.3 mg/m <sup>2</sup>	1 mg/m <sup>2</sup>

## **II.- MANEJO EN RECAIDAS Y PROGRESIÓN**

- Recaídas: Al menos Respuesta mínima (al menos 25% de reducción de la paraproteína sérica o 50% en orina) y recaída posterior a 6 semanas después del último tratamiento.
- Recaída precoz y refractariedad: Al menos Respuesta mínima pero refractario al último tratamiento (progresión ≤6 semanas del último tratamiento).
- Primariamente refractario: nunca logra respuesta.

### **Consideraciones al escoger tratamiento:**

- Comorbilidades.
- Recaídas tardías puede repetirse terapia inicial y/o 2° TAMO.
- En toda recaída preferir combinación de 3 drogas (según condiciones del paciente) y en las precoces usar combinaciones no recibidas.
- Considerar toxicidades previas, sobre todo neuropatías.

## **RECOMENDACIÓN**

- Repetir el mismo tratamiento si la recaída es después de 12 a 24 meses, si la remisión es corta (9 a 12 meses) considerar cambio de terapia. (Grado C/IV)
- VD o Bortezomib + doxorubicina pegilada y lenalidomida dexametasona son tratamientos de elección. (Grado A/Ib)
- Categoría 1 NCCN: Vd, VDdoxorubicina o doxoliposomal.
- Categoría 2A NCCN: VD, DCEP, VDT-PACE.



## **D.- TRATAMIENTO DE SOPORTE.**

### **Tromboprofilaxis**

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en los pacientes con MM tratados con Talidomida o Lenalidomida. Las medidas de tromboprofilaxis que han demostrado efectividad son: aspirina (81-325 mg/d), heparinas de bajo peso molecular o anticoagulación con cumarínicos (INR 2-3).

El IMWG recomienda:

- Pacientes que tienen 0-1 factores de riesgo de TEV aspirina.
- Pacientes con 2 o más factores de riesgo de TEV o sean tratados con esquemas de poliquimioterapia + talidomida/lenalidomida deben recibir una heparina de bajo peso molecular (dosis de profilaxis) o cumarínicos (INR 2-3) como tromboprofilaxis (44).

### **Enfermedad ósea**

Los pacientes con MM tienen riesgo de presentar eventos óseos relacionados (Fractura de vértebra, compresión medular, radioterapia o cirugía por aparición de nuevas lesiones óseas).

En los pacientes con enfermedad ósea osteolítica el uso de bifosfonatos produce una mejoría en la sintomatología y reduce la frecuencia de nuevas complicaciones óseas.

Se recomienda su uso en todos los pacientes con enfermedad ósea demostrada por imágenes o sintomática.

Se recomienda uso en pacientes sin lesiones óseas; Zolendronato disminuye el riesgo de presentar eventos óseos relacionados en este grupo.

El efecto es independiente del esquema de quimioterapia utilizado.

El beneficio se observa hasta después de dos años de uso.

Bifosfonatos en primera línea: Pamidronato 90 mg ev, Zolendronato 4 mg o Ibandronato en dosis mensual por dos años. (45).

Las complicaciones de mayor importancia asociadas al uso de bifosfonatos son la insuficiencia renal y la osteonecrosis de la mandíbula por lo que se requiere una evaluación dental antes de iniciar el tratamiento. Ambas complicaciones deben ser cuidadosamente vigiladas durante el tratamiento.



## **Anemia**

El tratamiento se basa en el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina, darbepoetina), utilizar con Hb < 10 gr/dl, en pacientes con falla cardíaca o con dificultad para realizar actividades de la vida diaria. Se intenta llevar Hb a 11 – 12 gr/dl. En asociación con talidomida y lenalidomida aumenta riesgo de eventos tromboembólicos. Guías NCCN versión 2.2011.

Debido a la mayor frecuencia de eventos tromboembólicos en los pacientes con mieloma, el uso de estos agentes debe ser evaluado cuidadosamente. La ASH y la ASCO han actualizado las recomendaciones sobre el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis a la luz de esta nueva información (46).

## **Infecciones**

Las infecciones, principalmente bacterianas, son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con mieloma.

Mayor riesgo de infección:

- Primeros dos meses de tratamiento
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes en recaída o enfermedad refractaria

Medidas como uso profiláctico de antibióticos (47) o administración de inmunoglobulina endovenosa (48) han demostrado utilidad en estudios con un número reducido de pacientes por lo que su efectividad es incierta. No se recomienda el uso rutinario de inmunoglobulina endovenosa sin embargo se puede utilizar en pacientes hipogamaglobulinémicos durante y posterior a un episodio de infección grave o por infecciones recurrentes clínicamente significativas. La dosis recomendada es 0,4 g/k cada 3 semanas durante 4-6 meses (49).

Uso de antivirales profilácticos, especialmente en pacientes en terapia con Bortezomib. (50,51)



## **Insuficiencia Renal**

La Insuficiencia Renal se ve en el 30 - 40% de los pacientes y hasta un 10% de ellos requieren diálisis al diagnóstico.

Etiologías 1) excreción de cadenas livianas, 90%. 2) Hipercalcemia y 3) Depósito Glomerular de Inmunoglobulinas.

Al diagnóstico es potencialmente reversible; la reversibilidad se asocia a:

- a) Hipercalcemia > de 11,5 gr
- b) Proteinuria < de 1gr/dl 24 hrs
- c) Creatinina < de 4 mg

IMWG recomienda:

- 1.- Evaluar falla Renal con Filtración Glomerular:
- 2.- Si bien la Proteinuria de 24 hrs y electroforesis en orina se continua utilizando, por su variabilidad y dificultad del método se recomienda el uso de Cadenas Livianas Libres tanto para el diagnóstico como para el control de tratamiento.
- 3.- En caso de proteinuria no selectiva o albuminuria evaluar la posibilidad de Amiloidosis. Si se descarta, realizar biopsia Renal.

### **Quimioterapia en Falla Renal:**

- Bortezomib Dexametasona es la quimioterapia de elección, no se ajusta a función renal y no es mielosupresor. La reversibilidad del daño renal es variable, entre 59% con terapia clásica vs 95% con inhibidores de Proteosoma.
- Dexametasona como agente único, es muy buena alternativa para el tratamiento inicial de corto plazo de IR con hipercalcemia. Las altas dosis son activas en la falla renal por mieloma.
- Talidomida no se ajusta a función renal, clearance < 50 ml/min usar 50 a 100 mg.
- Lenalidomida ajustar por clearance: >30 – 50 ml/min usar 10 mg; 30 ml/min usar 15 mg día por medio, en diálisis 5 mg post diálisis.

Factores pronósticos independientes de reversibilidad: Clearance > 30 ml/min y uso de Bortezomib.



**Tabla 12.- AJUSTE DE BIFOSFONATOS EN INSUFICIENCIA RENAL**

<b>Creatinina</b>	<b>Zolendronato</b>	<b>Pamidronato</b>
1,15 – 1,5 mg	4 mg	90 mg en 2 horas
1,5 – 1,7 mg	3,5 mg	90 mg en 4 horas
1,7 – 2,1 mg	3,3 mg	60 mg en 4 horas
2,1 – 2,7 mg	No	30 mg
> 2,7 mg	No	No

### **RECOMENDACIONES**

- **Dosis altas de dexametasona (40 mg/día por 4 días) inicio precoz, hidratación abundante. (grado C/IV)**
- **Falla renal aguda o pacientes que requieren diálisis, se puede usar Bortezomib sin modificar dosis. (Grado C/IV)**
- **En falla renal crónica se puede usar talidomida y lenalidomida ajustada según función renal.**

### **Radioterapia**

Las indicaciones:

1.- Tratamiento primario de presentaciones localizadas (plasmocitomas óseos y extra-medulares). Radioterapia con intención curativa.

2.- Radioterapia con intención paliativa:

- Paliación de dolor no controlado por quimioterapia.
- Prevención de fracturas patológicas en huesos que soportan peso
- Tratamiento de lesiones líticas con riesgo de fractura inminente y lesiones vertebrales que producen compresión medular o de raíces nerviosas

### **Dosis de Radioterapia:**

Plasmocitomas solitarios:

- a) Óseo: el volumen de radiación debe incluir todo el hueso más 2 a 3 cm de margen para dar una dosis de 40 a 50 Gy en 4,5 a 5 semanas.
- b) Extramedular: debe incluir la zona de drenaje linfático primaria. Dosis: 45 a 60 Gy en 4,5 a 6 semanas.



## Mieloma Múltiple

- c) Para lesiones óseas sintomáticas las dosis pueden variar de 15 a 20 Gy en 5 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones o una fracción de 8 Gy, dependiendo de las condiciones generales del paciente. Incluir todo el hueso comprometido sólo si no afectará una eventual recolección de células madres o terapias posteriores; en lesiones de columna vertebral agregar 1 a 2 vértebras por sobre y bajo la lesión.
- d) Lesiones líticas grandes (> de 3 cm) en huesos que soportan peso requieren de fijación quirúrgica. La radioterapia puede ser administrada pre o post fijación, se prefiere esta última.
- e) Nota: En caso de amiloidosis localizadas sintomáticas (traqueobronquiales, orbitarias, nasofaríngeas, etc.) refractarias a terapias sistémicas se recomienda una irradiación local de 20 – 36 Gy en fracciones de 2 Gy puede proporcionar alivio sintomático

## 6.- SEGUIMIENTO

Para pacientes en tratamiento se recomienda control mensual con laboratorio general y Electroforesis de proteína en suero si tienen peak monoclonal al diagnóstico. Una vez que la EFP se normaliza, se recomienda evaluación con Inmunofijación y/o cadenas ligeras libres para comprobar la magnitud de la respuesta. Mielograma al momento de la mejor respuesta con o sin citometría de flujo.

Para pacientes con mieloma de cadenas ligeras se recomienda control con proteinuria de 24 horas mensual y EFP en orina cada 2 meses. Cuando EFP en orina y proteinuria 24 horas son normales se recomienda medir Inmunofijación en orina y/o cadenas ligeras libres para comprobar magnitud de la respuesta. Mielograma al momento de la mejor respuesta con o sin citometría de flujo.

Para pacientes no secretores se recomienda seguimiento con determinación de cadenas ligeras. Para pacientes con poco componente monoclonal en sangre pero con predominio de enfermedad ósea se recomienda seguimiento con determinación de cadenas ligeras, que tienen mejor correlación con masa tumoral.

Para pacientes con mieloma de cadenas ligeras con falla renal en diálisis se recomienda determinación de cadenas ligeras.



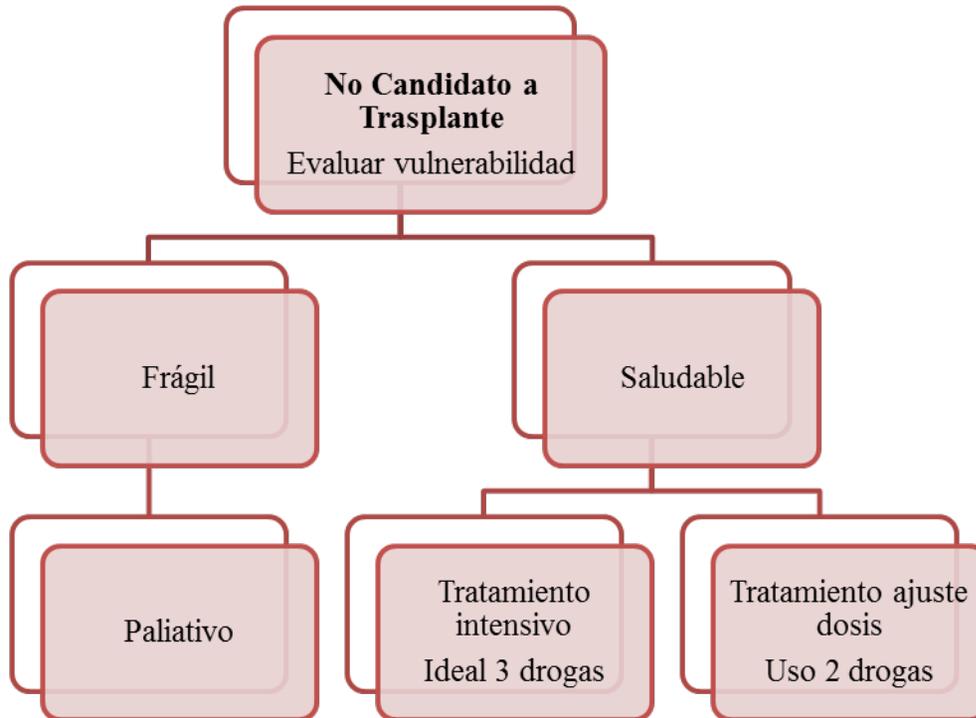
## 7.- ALGORITMO

### A.- TRATAMIENTO MIELOMA MULTIPLE RECIÉN DIAGNOSTICADO EN < 65 AÑOS





## B.- TRATAMIENTO MIELOMA MULTIPLE EN MAYORES DE 65 AÑOS.





## **8.- BIBLIOGRAFIA**

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004; 351:1860-1873
- 2.- Howlade N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Alterkruse SF et al. Seer Cancer Statistic Review, 1975 – 2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2012 [[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)based on November 2011 seer data submission, posted to the seer web site]
3. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.
4. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y sobrevivencia. Rev Med Chil 2007; 135:1111-1117.
5. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, et al. International Myeloma Working Group Consensus statement for the management, treatment and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014; 32(6):587-600
6. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2005;132:410–451
7. Ludwig H, San Miguel J, Dimopoulos MA, Palumbo A, García Sanz R, Powles R, Lentzsch S, et al. Review. International Myeloma Working Group recommendations for Global myeloma care. Leukemia 2014; 28: 981-992.
8. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, Kamphuis MH, Raijmakers PG, Pieters-van der Bos IC, et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma related bone disease: a systematic review. Br J Haematol 2013; 162:50-61
9. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975; 36:842-854.
10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23: 3412-3420.



11. Mikhael et al. Management of newly diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4):360-76. Revisada a marzo/14
12. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL, Shaughnessy JS, Palumbo A, Durie B, Fonseca R, Stewart AK, et al. Consensus recommendation for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. Blood 2011; 117(18): 4696-4700.
13. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel J, Larocca JF, Niesvizky A, Morgan R, Landgen C, Hajek O, Einsele R, Anderson H, Dimopoulos KC, Richardson MA, et al. International Myeloma Working group consensus statement for the management, treatment and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem cell transplantation. JCO 2014; 32(6):587-600
14. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. Leukemia 2013; 27(4):941-946.
15. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. Leukemia 2009;23(9):1545-1556.
16. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. Leukemia 2009; 23(7):1337-1341.
17. 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(9758):2075-2085.
18. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010; 116(5): 679-686.
19. Harousseau JL, Attal M, Averbach L, 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; 28(30):4621-4629.



20. Sonneveld P, Schmid-Wolf IGH, van der Hot B, et al. 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(4):2946-2955.
21. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander HS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in initial therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):29-37.
22. García-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernández JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapse/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004; 18:856-863.
23. Bortezomid Ciclofosfamida Dexametasona Lenalidomida Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combination of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(19): 4375-4382.
24. Moureau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12:431-440.
25. Attal M, Lauwers. Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(12):1782-1791.
26. Rosinol L, et al. A Phase III PETHEMA/GEM Randomized trial of post trasplant (ASCT) maintenance in multiple mieloma: superiority of Bortezomib/thalidomide compared with thalidomide and alfa 2b interferón. *Blood* 2011; 18(22) abstract #3962.
- 27- Mateos MV et al. Maintenance therapy with Bortezomib plus thalidomide (VT) or Bortezomib plus prednisone (VP) in elderly myeloma patients included in the GEM205MAS65 spanish randomized trial. *Blood* 2011; 118(22) abstract#477
28. Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure?. *Blood* 2011; 118(3):483.
29. Brioli A, Tacchetti P, Zamagni E, Cavo M. Maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: current recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14(5):581-594.
30. Palumbo A, Mina R. Manangement of older adults with multiple myeloma. *Blood Reviews* 2013; 27:133-142.



31. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, Kapoor P, Dingli D, Hayman SR, Leung N, Lust J, McCurdy A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Kyle RA, Rajkumar SV. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28:1122-1128.
32. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-156.
33. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-1251.
34. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825-831.
35. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906–917.
36. Morgan GJ, Davies FE, Gregoty 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.
37. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma. High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23: 1337-1341
38. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al: Bortezomib melphalan prednisone Thalidomide followed by maintenance with bortezomib thalidomide compared with bortezomib melphalan prednisone for initial treatment of multiple myeloma: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:5101-5109
39. Mateos MV, Oriol A, Martínez López 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 randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:934-941.
40. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115:3416-3417



- 41.- Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, DiRaimondo F, Giuliani N, Crippa C, et al. Melphalan, prednisone and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA – Italian multiple myeloma network. J Clin Oncol 2007; 25(28):4459-4465.
42. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma . Blood 2010; 116:679-686
43. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress: Multiple Myeloma. N Engl J Med 2011; 364(11):1046-1060
44. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22(2):414-423.
45. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2007; 25:2464
46. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood 2008; 111:25-41.
47. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. Am J Med 1996; 100:624-628.
48. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. Lancet 1994; 343:1059-1063.
49. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007; 21(Suppl 1):S9-56.
50. Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18: 635-652.
51. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, Ludwig H. Management of complications in Multiple Myeloma. Semin Hematol 2009;46:176-189.