



**Guías Prácticas Clínicas
PARA DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO
DE LAS
GAMMAPATÍAS
MONOCLONALES
...
MIELOMA MÚLTIPLE**

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2022

DECLARACIÓN

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

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta diciembre de 2021.

Conflictos de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos 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.

Versión 3.0

Autores:

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

Dra. Patricia Fardella Bello
Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari
Dra. Camila Peña

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Carmen Cao Pochintesta

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

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de pacientes con "Mieloma Múltiple y otras gammapatías monoclonales en mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de estos pacientes, basadas en la mejor evidencia científica disponible y en 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

- Criterios diagnósticos de gammapatía monoclonal de significado incierto
- Criterios diagnósticos de gammapatía de significado renal
- Criterios diagnósticos y clasificación de Mieloma asintomático (Smoldering)
- Criterios diagnósticos de Mieloma sintomático

3. ETAPIFICACIÓN y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

4. CRITERIOS DE RESPUESTA

5. TRATAMIENTO

- A. Manejo de gammapatía de significado incierto (GMSI - MGUS)
- B. Manejo de gammapatía de significado renal (GMSR)
- C. Manejo de Mieloma asintomático (Smoldering Mieloma)
- D. Manejo Mieloma sintomático en candidatos y no candidatos a trasplante
- E. Manejo de pacientes en recaída y refractarios
- F. CART cells y anticuerpos
- G. Manejo de Mieloma e insuficiencia renal
- H. Terapia de soporte

6. SEGUIMIENTO

7. ALGORITMOS

8. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales incluyen un grupo de entidades que se caracterizan por la proliferación clonal de células plasmáticas, que producen un único tipo de cadena liviana y/o pesada de inmunoglobulinas.

Generalmente aquí se agrupan varias entidades:

- a) Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
- b) Gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)
- c) Mieloma Múltiple
 - Smoldering o Asintomático
 - Sintomático
- d) Leucemia de células plasmáticas
- e) POEMS
- f) Plasmocitomas
 - Solitario
 - Óseo
 - Extramedular
 - Múltiples
 - Óseo
 - Extramedular
- g) Amiloidosis Primaria (AL)

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

El MM es por frecuencia el segundo cáncer hematológico. Su incidencia a nivel mundial está reportada en 1% de todos los cánceres y en 13% de los cánceres hematológicos. En USA la última estadística señala una frecuencia de 1.8%, con una edad media al diagnóstico de 69 años (2). En Chile se estima en 65 años (3).

Es una enfermedad incurable, pero cada vez más tratable con terapias que logran índices de mayor supervivencia.

La tendencia es a aumentar la incidencia y una disminuir la mortalidad.(Tabla N°1)(4)

Tabla N°1: Incidencia de Mieloma en USA período 2021.

	NUEVOS CASOS ESTIMADOS			MUERTES ESTIMADAS		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
2021	34.390	19.320	15.600	12.740	6.840	5.570

La incidencia en Chile se basa en una encuesta del 2007 y se estima en 2,9 casos/100.000 habitantes en hombres y de 2,5 casos en la mujer. (5); sin embargo, actualmente se cree que es mayor, no hay nuevos reportes (Tabla N°2)

Tabla N°2: 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

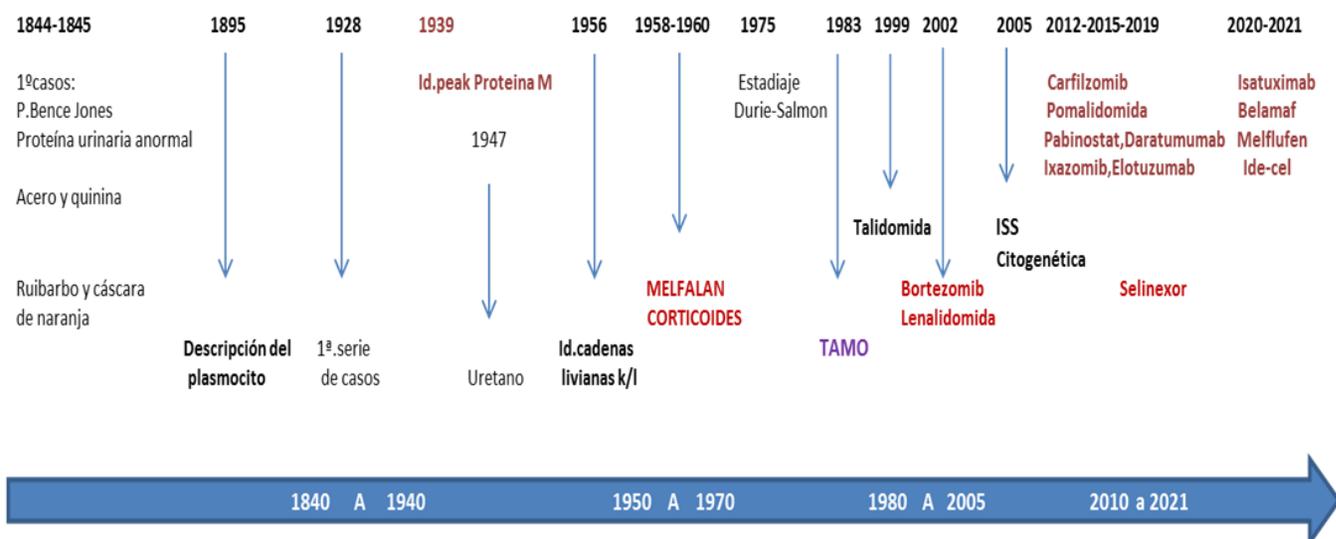
TBI: Tasa Bruta de incidencia, TAI: Tasa Ajustada por Edad por la nueva población estándar de OMS
RM: Región Metropolitana, TBM: Tasa Bruta de Mortalidad

Por tratarse de neoplasias de adultos (y adultos mayores), la incidencia y prevalencia va aumentando con la edad. El pronóstico de los pacientes con MM es muy variable: en una serie nacional (1998 a 2002) la supervivencia a 5 años fue de 23%; 20% de mortalidad antes de 6 meses del diagnóstico (6).

En los últimos años con la aparición de nuevas drogas el pronóstico de los pacientes ha mejorado sustancialmente; y en un periodo de 6 décadas la supervivencia ha mejorado en forma significativa.

Estos avances se han logrado por la mejoría en los métodos diagnósticos, nuevas clasificaciones de riesgo y nuevas drogas, como se muestra en la Figura N° 1

Figura N°1:



2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios utilizados para el diagnóstico de MM y otras gammopatías monoclonales son los propuestos por el International Myeloma Working Group (IMWG). (Tabla N°3) (7)

Tabla N°3: Criterios Diagnósticos de GMSIU(MGUS), Mieloma Asintomático (Smoldering) y Mieloma Sintomático

	GMSI(MGUS)	Mieloma Asintomático	Mieloma Sintomático
Componente Monoclonal	< 3 g/dL en suero y	≥ 3 g/dL en suero y/o	Presente en suero y orina y
% de Plasmocitos en Médula ósea	< 10% y	10 – 60% y	>10% y
Eventos Clínico de Mieloma (CRAB)	Ausentes	Ausentes	Presentes

A. Criterios diagnósticos de Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) por IMWG (7)

La GMSI (MGUS) es un estado premaligno con una incidencia baja (3 - 5% en >50 años) y se refiere a la presencia de paraproteína secretada por linfocitos B o células plasmáticas sin tener evidencia de MM, ni de Linfoma.

La incidencia es 3 veces mayor en Afroamericanos y 2 a 3 veces mayor en familiares de primer grado de paciente con mieloma.(8)

En general se clasifica en GMSI “IgM” y “no IgM”. No requiere tratamiento, pero sí seguimiento; presenta una progresión demostrada de IgM del 2%/año en los 10 primeros años, y luego del 1%/año. En los pacientes “no IgM” del 1%/año es constante (9). Teniendo en cuenta la célula de origen la GMSI(MGUS), la IgM progresa principalmente en linfomas y la “no IgM” (IgA, IgG, IgD, IgE) a MM o plasmocitomas. Ambas entidades pueden progresar a amiloidosis primaria (AL). (Tabla N°4)

Tabla N°4: Tipos de paraproteínas en GMSI (MGUS)

Paraproteína en GMSI	%
IgG	70 %
IgM	15 %
IgA	12 %
Biclona	3%
Cadenas livianas	Muy infrecuente

Tabla N°5: Criterios diagnósticos de GMSI (MGUS) por IMWG

MGUS

	Definición
MGUS No IGM monoclonal	Proteína monoclonal en suero <30 g/L Células plasmáticas clonales en Médula Ósea < 10% Ausencia de CRAB (anemia, falla renal, hipercalcemia, lesiones óseas)
MGUS IgM monoclonal	Proteína monoclonal Ig M en suero <30 g/L Infiltrado linfoplasmocitario en Médula Ósea < 10% Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, adenopatías, hepatoesplenomegalia u otro por S linfoproliferativo
MGUS cadenas ligeras (CL) monoclonal	Ratio de CL anormal (<0.26 o > 1.65) ↑ de CL comprometida (↑ de κ si ratio > 1.25 o ↑ de λ si ratio < 0.26) Ausencia de cadena pesada en inmunofijación Ausencia de CRAB o amiloidosis atribuidos a células plasmáticas Células plasmáticas clonales en MO < 10% Proteína monoclonal en orina < 500 mg/24 horas
Plasmocitoma Solitario	Biopsia con proliferación de cél plasmáticas clonales en hueso o tejidos blandos MO normal, sin evidencias de células plasmáticas clonales Sin otras lesiones óseas en la serie ósea y MRI (o TAC) de columna y pelvis Ausencia de CRAB atribuido a proliferación linfoplasmocitaria
Plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de MO	Biopsia con proliferación de cél plasmáticas clonales en hueso o tejidos blandos Células plasmáticas clonales en Médula Ósea < 10% Sin otras lesiones óseas en la serie ósea y MRI (o TAC) de columna y pelvis Ausencia de CRAB atribuido a proliferación linfoplasmocitaria
Síndrome de POEMS	Polineuropatía Desorden monoclonal de células plasmáticas (casi siempre λ) Cualquiera de los siguientes criterios mayores: lesión ósea esclerótica, enfermedad de Castleman's, niveles elevados de VEGFA Cualquiera de los siguientes 6 criterios menores: organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía), sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis) endocrinopatía (adrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroides, pancreática), cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertricosis, plétora, flushing, acrocianosis, uñas blancas) papiledema, trombocitosis/policitemia
Amiloidosis sistémica AL	Síndrome relacionado a amiloide (renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal, nervio periférico) Tinción de rojo Congo (+) en un tejido (aspirado de grasa, médula ósea u órgano) Evidencia de que el amiloide es por CL. Evidencia de proliferación monoclonal de células plasmáticas (Proteína monoclonal en suero u orina, Ratio anormal de CL o células plasmáticas clonales en MO)

Para determinar la frecuencia de seguimiento del MGUS es muy importante evaluar los factores de riesgo de progresión.

Factores pronósticos de GMSI

- Componente Monoclonal > 15 g/L
- Tipo de Ig: IgA > IgM > IgG
- Progresión del componente monoclonal (evolutivo)
- Relación anormal de cadenas livianas libres
- Proteinuria de Bence Jones
- Porcentaje de células plasmáticas circulantes (citometría de flujo)
- Inmunoparesia

Factores pronósticos según el Grupo Español de MM

- Progresión del componente monoclonal (evolutivo)
- ≥ 95% de células plasmáticas circulantes (IF por citometría de flujo)

B. Diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)

La GMSR es una entidad recientemente definida (10). Forma parte de las gammapatías monoclonales de **significado clínico** (11), y representa un grupo de patologías renales causadas por una paraproteína (inmunoglobulina monoclonal) secretada por un clon de linfocitos B maduros o células plasmáticas (10, 12). Este clon es pequeño, y no cumple criterios de ninguna neoplasia linfoide o de células plasmáticas.

Sin embargo, el daño renal que produce puede ser irreversible, y aquí radica la importancia de su reconocimiento precoz y pronto manejo. Por lo demás, tal como la GMSI, la GMSR conlleva mayor riesgo de progresión a alguna neoplasia de células plasmáticas o neoplasia de linfocitos B maduros.

Tipo de lesión renal y sus características: Existe un amplio espectro de patologías renales asociadas a la GMSR. En general, se dividen en 2 grupos:

1. Con alteraciones glomerulares.
2. Con alteraciones tubulares (Tabla 6).
3. Existen otras entidades menos frecuentes, que se señalan en la tabla. (13, 14)

Tabla Nº 6: Clasificación GMSR basada en IMWG 2016(15)

Mecanismo de daño directo	Alteración glomerular	Depósitos organizados	Fibrilares	Amiloidosis AL	
				GN fibrilar	
			Microtubulares	Glomerulopatía inmuntactoide	
					GN crioglobulinémica tipo 1
		Depósitos no organizados	Enfermedad por depósito de Ig monoclonal		
			GNMPDM		
	Alteración tubular	por cristales	Tubulopatía proximal por cadenas livianas (con o sin Sd Fanconi)		
			Histiocitosis con depósito cristales		
		sin cristales	Tubulopatía proximal sin cristales		
	Otros	glomerulopatía membranosa por GM			
	cristalglobulinemia				
	GN por anticuerpo anti membrana basal glomerular monoclonal				
Mecanismo de daño indirecto	Microangiopatía trombótica				
	GN C3 con Ig monoclonal				

DIAGNÓSTICO:

- Biopsia renal que demuestre depósito de inmunoglobulina monoclonal. Revisión imprescindible por patólogo calificado por microscopía óptica, microscopía electrónica e inmunofluorescencia para cadenas livianas kappa y lambda.
- Presencia de la paraproteína en sangre y orina:
 - Electroforesis de proteínas (EFP) en sangre y orina
 - Inmunofijación (IF) en sangre y orina
 - Cadenas livianas libres en suero (CLLs). Es importante destacar que hasta un 40% este clon puede no evidenciarse, por ser demasiado pequeño.
 - Descartar el compromiso sistémico: cardíaco, sistema nervioso periférico y cutáneo.
 - Realizar punción aspirativa y/o punción biopsia de médula ósea (MO)

Ante la posible existencia de otra neoplasia subyacente, ésta debe ser descartada o confirmada con TAC, PET/CT, biopsia de ganglio u otros procedimientos relativos al tipo de sospecha.

C. Criterios diagnósticos de Mieloma Asintomático (Smoldering) por IMWG(15)

Es la condición intermedia entre GMSI y MM, con una incidencia de evolución a MM del 10 %/año en los primeros 5 años.

Tabla N°7: Criterios diagnósticos de Mieloma Asintomático por IMWG(15)

Criterios
Proteína Monoclonal en suero IgG o IgA > 3 g/dL o Proteína monoclonal en orina ≥ 500 mg/24 horas o Infiltración de médula ósea por células plasmáticas clonales entre 10% y 60%
Ausencia de eventos que definan MM (CRAB) o amiloidosis

Constituyen un grupo heterogéneo, que requiere la identificación de los pacientes de mayor riesgo de progresión a mieloma sintomático, ya que ellos pueden beneficiarse de un inicio precoz de la terapia. Existen otros grupos:

- bajo riesgo, con características de GMSI
- grupo que evoluciona como verdadero “smoldering”
- dos grupos más que tienen un mayor riesgo de progresión(16,17)

Para definir los Grupos de Alto Riesgo, se han definido algunos modelos:

El grupo de la Clínica Mayo y el Grupo Español han creado modelos de riesgo que pueden determinar la probabilidad de progresión a Mieloma Múltiple de ≥ 50% a 2 años.

El Modelo de Mayo Clinic incluye proteína M ≥3g/dL, infiltración por células plasmáticas clonales ≥ 10%, y relación de cadenas ligeras libres ≥ 8 o < 0.125, donde los pacientes con los 3 factores tienen un riesgo de progresión de 52% en 2 años.(18)

El Grupo español, utiliza la presencia de plasmocitos clonales ≥95% por inmunofenotipo y la presencia de inmunoparesia para identificar el riesgo de progresión de 50% a 2 años(19)

MODELOS DE RIESGO DE TRANSFORMACIÓN: Tabla N°8

Tabla N°8: Modelos de riesgo de transformación de Mieloma asintomático a sintomático.

Modelo	Parámetros
Clínica Mayo	$\geq 10\%$ de plasmocitos clonales en médula ósea Y ≥ 30 g/dL de proteína M en el suero Y Relación de Cadenas Ligeras libres en el suero > 0.125 o < 8
Grupo Español	$\geq 95\%$ de células plasmáticas clonales en médula Y $>25\%$ de disminución de una o ambas inmunoglobulinas no comprometidas (inmunoparesia)

El Grupo Danés reporta que un componente monoclonal ≥ 3 g/dL asociado a inmunoparesia se correlaciona con un menor tiempo de progresión a MM; sin embargo, no encontraron una correlación evidente en la relación de cadenas livianas libres en suero.(20)

El IMWG el año 2020 identifica subgrupos de Mieloma Asintomático (Smoldering) con un riesgo de progresión a 2 años de 50%, en base a la presencia de 2 o 3 factores: Proteína M >2 g/dL, células plasmáticas clonales en médula por inmunofenotipo $>20\%$ o relación de cadenas ligeras comprometidas vs no comprometidas >20 (2/20/20) Tabla N°9.

Tabla N°9: Clasificación de riesgo de progresión 2/20/20(21)

Grupo de riesgo	Número de factores de riesgo	Hazard Ratio (95% CI)	Riesgo de progresión a 2 años
Bajo	0	Referencia	6.2 %
Intermedio	1	2.99 (1.97 – 4.54)	17.9%
Alto	2-3	9.02 (6.15 – 13.2)	44.2%

La Tabla N° 10 muestra la probabilidad de progresión a Mieloma Sintomático según modelo 2/20/20, cuando se agrega el riesgo citogenético.(21)

Tabla N°10: Clasificación de riesgo de progresión 2/20/20(21)

Grupo de riesgo	Número de factores de riesgo	Hazard Ratio (95% CI)	Riesgo de progresión a 2 años
Bajo	0	Referencia	6.0 %
Intermedio bajo	1	4.16 (2.26 – 7.67)	22.8 %
Intermedio	2	9.82 (5.46- 17.7)	45.5 %
Alto	3-4	15.5 (8,23 – 29.0)	63.1 %

Anormalidades Citogenéticas: t(4;14), t(14;16), +1q y/o del13q/monosomía13

En IMWG (sep.2021), se demostró que tanto el Modelo de la Clínica Mayo 2018 como el de IMWG 2020, utilizando la regla 2/20/20, dan información pronóstica de progresión del mieloma asintomático a 4 años del diagnóstico. Hay que considerar que estos modelos se hicieron para valoración de riesgo al diagnóstico, pero entregan información posterior. Los pacientes que cambian de categoría de riesgo, tienen un aumento del riesgo de progresión y deben ser monitoreados más estrechamente.

Se evaluó también el valor pronóstico de la determinación de plasmocitos en sangre periférica, realizada cada 6 meses. Los pacientes con células plasmáticas ≤ 0.73 células/uL tienen menor riesgo de progresión que los pacientes con >0.73 células/ μ L, con un riesgo de progresión a 2 años de 15% vs 67%. Estos datos, utilizando un método no invasivo, con la regla 2/20/0.7, podrían reemplazar la regla 2/20/20.

GRUPO DE MUY ALTO RIESGO o Smoldering con eventos que definen mieloma: se considera actualmente como **mieloma sintomático** y se debe tratar.(16, 17)

Los 3 biomarcadores incluidos en la definición de Mieloma Múltiple están asociados a un riesgo de progresión a mieloma con daño de órganos de 80%. Por esta razón el año 2016, la IMWG (15) define a este grupo como Mieloma, con indicación de tratamiento. Los **biomarcadores** son:

- Infiltración de plasmocitos clonales $\geq 60\%$
- Razón de cadenas ligeras libres en plasma, comprometida/no comprometida ≥ 100 mg/dL
- Más de una lesión focal ósea en RNM

Infiltración por células plasmáticas > 60%: Un estudio de la Clínica Mayo demostró que el 95% de los pacientes con más de 60% de plasmocitos en médula ósea (por mielograma o biopsia) evolucionaban a MM a los 2 años del diagnóstico. Resultados corroborados por el Grupo Griego de Mieloma.(17)

Razón de cadenas ligeras (FLC ratio): El riesgo de progresión de “smoldering mieloma” a MM o amiloidosis AL en pacientes con relación de cadenas ligeras (CL) libres comprometidas vs. no comprometidas > 100, es del 79% a 2 años. El 27% presentará falla renal aguda como primer evento. El Grupo Griego de Mieloma, demostró que casi todos los pacientes con relación FLC > 100 evolucionan a MM en 18 meses.(21,22)

RNM de cuerpo entero con ≥ 1 lesión: Compromiso focal de hueso o de médula ósea o compromiso difuso de médula ósea.

Estas alteraciones se asocian al aumento de riesgo de progresión a MM; el 70% progresa en un período de 2 años. El Grupo Griego demostró que los pacientes con más de 1 lesión ósea progresan a MM a los 15 meses; el 69% a los 2 años y el 85% a los 3 años.(23) En pacientes con lesiones pequeñas (< 5 mm) o dudosas, se debe realizar TAC o PET/CT antes de hacer el diagnóstico de MM.

La infiltración difusa de médula ósea, el plasmocitoma solitario y las lesiones dudosas no tienen una evolución clara, por lo que se recomienda repetir estudio en 3 a 6 meses.

Figura N°2: Riesgo de Progresión de Mieloma Asintomático a Sintomático(15)

RIESGO DE PROGRESAR	A MIELOMA	SINTOMÁTICO
GMSI (MGUS)	MIELOMA ASINTOMÁTICO	MIELOMA ASINTOMÁTICO DE ALTO RIESGO
1 % Progresión al año	10 % Rriesgo de Progresión anual	$\geq 10\%$ de aumento de Proteína M en 6 meses 50% de riesgo de Progresión anual

D. Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple por IMWG (Tabla N° 11)(15)

Tabla N°11:

DIAGNÓSTICO DE MIELOMA SINTOMÁTICO
<p>Infiltración por células plasmáticas clonales $\geq 10\%$ o biopsia de MO (si hay disparidad entre ambos, se elige el de mayor valor) o plasmocitoma extramedular</p> <p style="text-align: center;">Y</p> <p>Uno o más de los siguientes eventos que definan mieloma</p> <p>Compromiso de órganos que pueda ser atribuido a la proliferación de células plasmáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia son 1 mg/dL del valor máximo normal o > 11.5 mg/dL - Insuficiencia renal: Creatinina > 2mg/dL o Clearance < 40 ml/min - Anemia: Hemoglobina < 10 gr/dl o < 2 gr/dl de lo normal. - Lesiones óseas: 1 o más lesiones óseas diagnosticadas por radiografías óseas, TAC o PET/CT <p>Biomarcadores de malignidad: 1 o más</p> <ul style="list-style-type: none"> - Células plasmáticas clonales en MO $\geq 60\%$ (por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia) - Razón de Cadenas Ligeras comprometida/ no comprometida ≥ 100 y cadena Ligera comprometida > 100 mg/L - Más de 1 lesión focal en Resonancia Nuclear Magnética. (Mayor de 5mm)

Estudio diagnóstico:(24)

a) **Identificación y cuantificación del componente monoclonal:**

- Electroforesis de proteínas en suero (EFP)
- Electroforesis de proteínas en orina concentrada mínimo 50 veces
- Cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM
- Inmunofijación de cadenas pesadas y livianas en suero y orina
- Cadenas livianas libres y su relación: especialmente útil en MM no secretor u oligosecretor y en MM de cadenas livianas
- Proteinuria de 24 horas

b) **Infiltración medular por células plasmáticas:**

- Punción aspirativa y/o punción biópsica de médula ósea

c) **Enfermedad ósea:** (25,26,27)

- Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cuerpo entero: Es una de dos formas de evaluación inicial recomendada. Permite evaluar lesiones focales en médula ósea. Muy útil para diferenciar MM de mieloma indolente. No es recomendable en el seguimiento. RNM es el “gold” estándar para la evaluación de la compresión medular.
- CT Baja Dosis: Es muy sensible para evaluar lesiones óseas o plasmocitomas (lesiones anatómicas). Si es normal, se recomienda RNM de cuerpo entero o de columna dorsal y pelvis.(15)

- PET/CT útil en la detección de enfermedad extramedular.(15)
- Recomendable en el estudio inicial y en la evaluación de la respuesta en pacientes con Plasmocitomas Solitarios.
- Actualmente recomendado para la evaluación de respuesta “Imagen + **Enfermedad Mínima Residual (MRD)** negativa”
- Compromiso por mieloma se define como cualquier lesión lítica ≥ 5 mm en TAC, la fase PET confirmaría el carácter tumoral de la lesión.

- Serie ósea radiológica: IMWG **NO LA RECOMIENDA** como un estándar (14 radiografías: cráneo, columna cervical, dorsal, lumbosacra, pelvis, parrilla costal incluyendo clavículas, fémures y húmeros. Sin embargo, continúa siendo utilizada si no se dispone de los métodos considerados como estándar en la actualidad.(27)

d) Exámenes generales y pronósticos:

- Hemograma VHS
- Examen completo de orina
- Creatinina y clearance de creatinina
- Calcio total o iónico
- Albúmina
- Deshidrogenasa Láctica (LDH)
- $\beta 2$ microglobulina
- Búsqueda de amiloidosis: Biopsia de médula ósea y/o amiloide en grasa subcutánea (tinción de rojo Congo) u otro órgano si se sospecha
- Cariograma convencional y FISH en muestra enriquecida de células plasmáticas de t(4;14), del17p, t(14;16), ampC1, si se dispone. (ver Tabla Factores Pronósticos)
- Inmunofenotipo (citometría de flujo) para diferenciar plasmocitos normales y anómalos
- Fenotipo eritrocitario: Realizar antes de la primera transfusión: Esencial si se usan anticuerpos monoclonales (anti CD38) terapéuticos para detectar aloanticuerpos, causantes de potenciales reacciones transfusionales hemolíticas
- VIH, serología de hepatitis B y C

4. ETAPIFICACIÓN y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

El sistema propuesto por Durie y Salmon en 1975, fue reemplazado por el Sistema de Etapificación Internacional (ISS)(28,29).

En la actualidad se propone el ISS revisado (R-ISS) que incluye el riesgo citogenético y los niveles de LDH.

Tabla N° 12: Clasificación de riesgo Internacional ISS(29)

ISS	
I	$\beta 2$ microglobulina < 3,5 mg/L y albúmina \geq 3,5 g/dL
II	$\beta 2$ microglobulina < 3,5 mg/L y albúmina < 3,5 g/ dL \circ $\beta 2$ microglobulina 3,5 mg/L a 5,4 mg/L
III	$\beta 2$ microglobulina \geq 5,5 mg/L

Tabla N° 13: Clasificación de Riesgo ISS-revisado(30)

ISS REVISADO		OS a 5 años	PFS a 5 años
ISS-R1	ISS I con Citogenética favorable y LDH normal	82%	55%
ISS-R2	El resto	62%	36%
ISS-R3	ISS III y (Citogenética de alto Riesgo o LDH elevada)	40%	24%

Riesgo citogenético por FISH en células plasmáticas purificadas: Alto riesgo del (17p) y/o t(4;14) y/o t(14;16)

Tabla N° 14: Riesgo Citogenético(15)

Anormalidad Citogenética	Mieloma Asintomático (Smoldering)	Mieloma Sintomático
Trisomías	Riesgo intermedio de progresión (3 años)	Buen pronóstico, riesgo estándar (OS media 7-10 años) Muchos con enfermedad ósea al diagnóstico Excelente respuesta a lenalidomida
t(11;14)	Riesgo estándar de progresión (5 años)	Buen pronóstico, riesgo estándar (OS media 7-10 años)
t(6;14)	Riesgo estándar de progresión (5 años)	Buen pronóstico, riesgo estándar (OS media 7-10 años)

t(4;14)	Riesgo alto de progresión (2 años)	Riesgo intermedio (OS media 5 años) Terapia basada en Bortezomib TAMO precoz si es candidato Consolidación o mantención basada en Bortezomib
t(14;16)	Riesgo estándar de progresión (5 años)	Riesgo alto (OS media 3 años) Asociado a niveles altos de Cadenas ligeras y 25% con falla renal aguda

4.- CRITERIOS DE RESPUESTA

Criterios de respuesta al tratamiento actualizados por el IMWG(15, 24):

- **Respuesta completa estricta (RCs):**
Respuesta Completa + cociente de CL normal + ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea
- **Respuesta completa (RC):**
Inmunofijación negativa en suero y orina + desaparición de los plasmocitomas + $\leq 5\%$ de células plasmáticas en médula ósea
- **Muy buena Respuesta parcial (VGPR):**
Componente M detectable por inmunofijación en suero u orina
EFP normal
 \downarrow del componente M $\geq 90\%$ en suero y \downarrow a < 100 mg en orina de 24 h
- **Respuesta parcial (RP):**
Disminución del componente M $\geq 50\%$ en suero y proteinuria 24 h < 200 mg.
Si la proteína en suero u orina no es medible, se requiere $\downarrow \geq 50\%$ en la diferencia entre CL comprometida y no comprometida.
Si las CL no son detectables, se requiere $\downarrow \geq 50\%$ de las células plasmáticas en médula ósea y \downarrow de tamaño de plasmocitomas $\geq 50\%$ si lo había.
- **Respuesta mínima (RM):**
Disminución del componente M $\geq 25\%$ y $< 49\%$ en suero y proteinuria 24 hr reducción de 50-89% y \downarrow de tamaño de plasmocitomas $\geq 50\%$.
- **Enfermedad estable (EE):**
No cumple las definiciones anteriores ni de enfermedad progresiva. No recomendable como indicador de respuesta.
- **Enfermedad progresiva (EP):** requiere uno o más de lo siguiente:
 - Aumento de $\geq 25\%$ desde el valor inicial del componente M en suero u orina. El \uparrow absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dL en plasma, Proteína M ≥ 1 g/dL,

si el valor más bajo fue ≥ 5 g/dl y en orina aumento absoluto ≥ 200 mg en orina de 24 h.

- En pacientes sin proteína M medible en suero u orina, la diferencia entre CL comprometida y no comprometida debe ser > 10 mg/dl.
- En pacientes en que tampoco son medibles la CL, el % de células plasmáticas, debe aumentar sobre 10%.
- Aumento $> 50\%$ de células plasmáticas circulantes.

Indicadores de progresión de enfermedad o daño de órganos (CRAB)

1) Desarrollo de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas

2) Aparición de una nueva lesión ósea, aumento $\geq 50\%$ de tamaño de 1 lesión, o $\geq 50\%$ de aumento del diámetro de una lesión previa, aumento de un plasmocitoma o lesión ósea preexistente

Tabla N° 15: Enfermedad residual mínima: Criterios de respuesta IMWG 2016(15)

Subcategoría de respuesta		Criterio de respuesta
Criterio de ERM negativa IMWG	Respuesta sostenida ERM negativa	ERM negativa en médula (Next generation flow - NGF) Citometría de flujo o secuenciación y por imágenes, confirmada por un año. Se pueden usar evaluaciones subsecuentes para especificar la duración de la negatividad (ej. ERM negativa a 5 años)
	EMR negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes por citometría de flujo (NGF) en aspirado de médula ósea acorde al procedimiento estandarizado de Euroflow para detección de ERM en mieloma (o un método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 1 en 10^5 células nucleadas o mayor
	ERM negativa por secuenciación	Ausencia de células plasmáticas clonales por Next generation sequencing (NGS) en aspirado de médula ósea, en el cual la presencia del clon es definida como la presencia de menos de dos secuencias de DNA idénticas, leídas después de la secuenciación en aspirado de médula usando la plataforma Lymphosight (o un método equivalente validado) con una sensibilidad mínima de 10^5 células nucleadas o mayor

	<p>Imágenes y ERM negativa</p>	<p>ERM definida por citometría de NGF o NGS plus. Desaparición de todas las áreas de aumento de captación del trazador encontradas inicialmente</p> <p>o en un PETCT precedente o disminución menor a la captación SUV del pool sanguíneo mediastinal o menor que la del tejido normal circundante</p>
--	---------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5. TRATAMIENTO

A. MANEJO DE MGUS(31)

No requiere tratamiento.

- **MGUS de Bajo riesgo:**
Proteína Monoclonal <1.5 g/dL, Isotipo IgG y Relación de Cadenas Ligeras normales: Si está estable en 6 meses, control cada 2 a 3 años.
- **MGUS de riesgo intermedio/alto**
Seguimiento anual.

B. MANEJO DE GMSR

Aunque el clon sea pequeño, puede causar daño renal irreversible, llegando incluso a requerir terapia de reemplazo renal (TRR). Un reciente estudio abordó este aspecto(32) y demostró un riesgo de progresión de 30,6/1000pacientes/año, vs 8,8 en GMSI. Por esta razón se recomienda seguimiento hematológico y nefrológico.

En términos generales, si el clon es “IgM” se relaciona más con clones de linfocitos B maduros, por lo que en el manejo se debe incluir Rituximab (Ac anti CD20). Si el clon es “no-IgM” (IgA, IgG, IgD e IgE) se relaciona con clones de células plasmáticas, por lo que el manejo debe ser con inhibidores de proteasoma o inmunomoduladores (33,34), similar a un riñón de MM.

C. MANEJO DE MIELOMA ASINTOMÁTICO (SMOLDERING)

NO se recomienda tratar.

- **Bajo Riesgo:** Seguimiento igual a GMSI anualmente
- **Riesgo Intermedio:** Seguimiento cada 6 meses
- **Alto Riesgo:** Se podrían beneficiar de un tratamiento precoz (28% del grupo) (31,35)

Hay 2 estudios randomizados fase III que confirman el beneficio de tratar precozmente para disminuir el riesgo de progresión:

1) Estudio fase III del Grupo Español de Mieloma, para pacientes con mieloma asintomático de alto riesgo, en que el uso de lenalidomida + dexametasona retarda la progresión a mieloma y prolonga la supervivencia, comparado con el grupo en observación.(35)

- **Inducción:** Lenalidomida v.o. 25 mg/día por 21 días + Dexametasona v.o 20 mg/día, días 1º al 4º y 12º al 15º.
- **Mantención:** Lenalidomida v.o 10 mg/día por 21 días. Dexametasona v.o. en dosis bajas; se agrega al momento de la progresión biológica.

2) El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ha reportado un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión de iniciar tratamiento precoz con lenalidomide vs observación en pacientes de alto riesgo, usando el modelo 2/20/20.(36)

- **Muy alto Riesgo:** Tratamiento como MM sintomático (15% del grupo).(31)

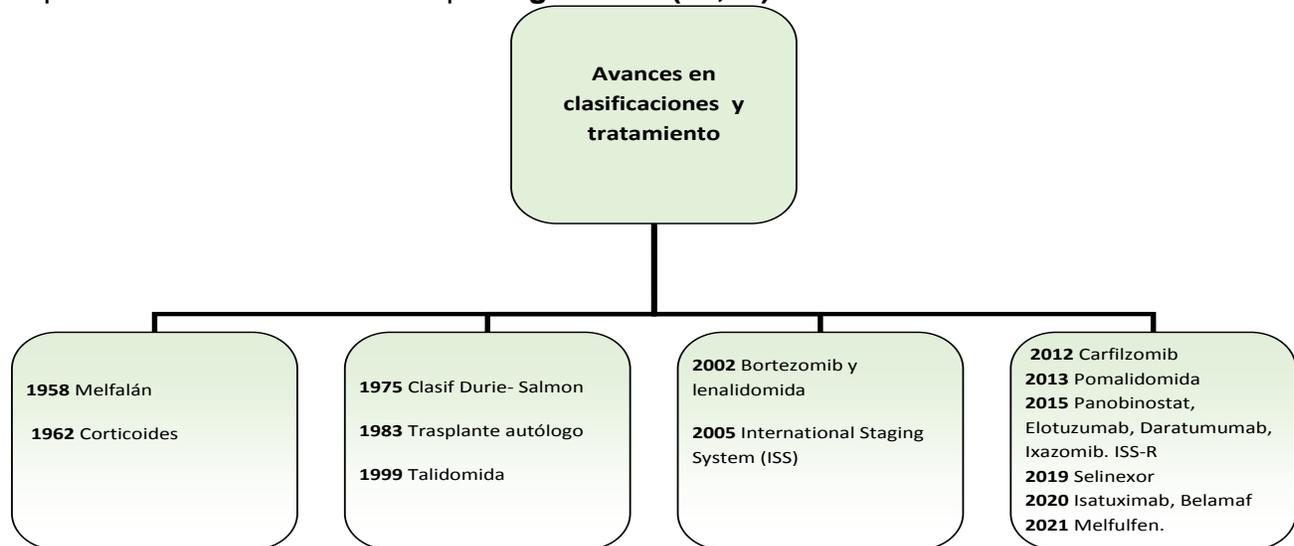
D. MANEJO DE MIELOMA SINTOMÁTICO

Objetivos del tratamiento:

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

Para ello es imprescindible erradicar el clon mielomatoso con una toxicidad razonable, ya que está demostrado que la respuesta a la primera línea de tratamiento siempre será la más duradera que se obtendrá, por lo cual se debe intentar administrar la mejor terapia disponible.

Con las terapias y avances en las clasificaciones de riesgo, se observa mejoría de la supervivencia a través del tiempo. **Figura N°3:(37,38)**



PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE

1. Quimioterapia de inducción
2. Quimioterapia de altas dosis y rescate con trasplante autólogo
3. Consolidación postrasplante o segundo trasplante: ¿cuándo?
4. Mantención con lenalidomida

La indicación de trasplante es para pacientes < 70 años si tienen buen “performance status” (PS).(39)

1. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN:(24)

- Considerar condición del paciente
- Preferir asociación de 3 drogas
- La combinación ideal: inmunomodulador (**talidomida o lenalidomida**), inhibidor de proteasomas (**bortezomib**) y corticoides (**dexametasona**)
- En algunos pacientes, la asociación de **talidomida con bortezomib** tiene alta frecuencia de neuropatía. La asociación de **lenalidomida con bortezomib** tiene menos frecuencia de neuropatía.
El uso de **bortezomib subcutáneo** semanal se recomienda, porque disminuye el riesgo de neuropatía periférica. (40)
- La asociación de **bortezomib con ciclofosfamida y corticoides** tiene buenos resultados y produce menos neurotoxicidad. Es el esquema ideal en pacientes con falla renal.

- Si no se dispone de un inhibidor de proteosomas (**bortezomib**), se puede administrar un inmunomodulador (talidomida) asociado a un alquilante (melfalán o ciclofosfamida) y corticoides.
- Si existe la posibilidad de estratificar y tratar por riesgo (evaluación citogenética), el esquema recomendado para pacientes de alto riesgo citogenético es **bortezomib, lenalidomida y dexametasona**.
- Por sus efectos teratogénicos, la **talidomida y análogos** deben indicarse bajo medidas de anticoncepción efectivas.
- Profilaxis antiherpética en pacientes con bortezomib y daratumumab.(24)
- Recordar **profilaxis de *Pneumocystis jirovecii***
- Recordar **profilaxis antitrombótica** en pacientes con inmunomoduladores: aspirina en pacientes de bajo riesgo y anticoagulantes en alto riesgo.
- En pacientes que toman **lenalidomida**, se recomienda realizar la criopreservación de sus células madre, si el tratamiento será prolongado.
- **Carfilzomib** presenta toxicidad cardiológica; usar en forma cuidadosa en pacientes mayores.

Recomendaciones de NCCN versión 3.2022 (Tabla N°16)(24)

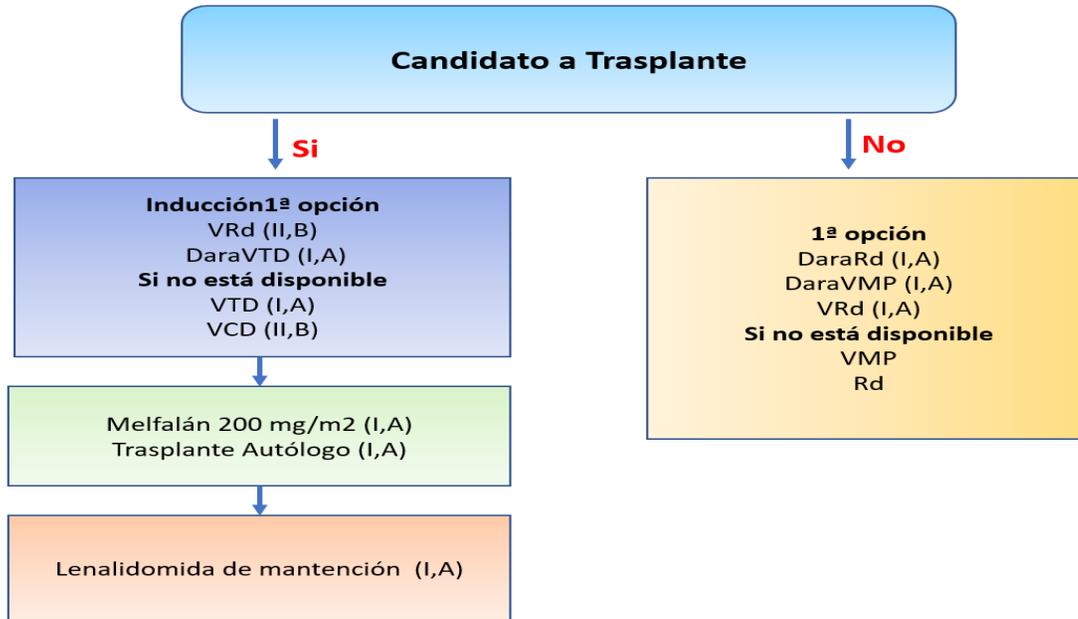
Tabla N°16:

Terapias de Elección
➤ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
Otras terapias recomendadas
➤ Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
➤ Daratumumab, lenalidomida, bortezomib, dexametasona
➤ Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (categoría 2 B)
Terapias recomendadas en ciertas condiciones
➤ Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (de elección en falla renal)
➤ Bortezomib, doxorubicina, dexametasona
➤ Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona (preferir en falla renal o polineuropatía)
➤ Ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona (preferir en falla renal o polineuropatía)
➤ Bortezomib, talidomida, dexametasona (Categoría 1)
➤ Ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona
➤ Daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona
➤ Daratumumab, bortezomib, talidomida, dexametasona
➤ Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, bortezomib (VTD-PACE)

Recomendaciones: categoría 2 A, excepto las que están especificadas

Recomendaciones de EHA- ESMO para el tratamiento de Mieloma (39) Figura N° 3

Figura N°3:



En IMWG 2021 se discutió el manejo de pacientes de **alto riesgo**, evaluándose terapias que se optimizaron, sin embargo hasta la fecha, no existen mejores alternativas para el manejo de las alteraciones del cromosoma 1.

- **Estudio OPTIMUM:** para pacientes en **ultra alto riesgo** definidos como
 - 2 o más anomalías citogenéticas, perfil genético de alto riesgo o leucemia de células plasmáticas.

El tratamiento de **inducción** incluye 5 drogas (daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib, lenalidomida, dexametasona); trasplante autólogo (TPH).

El tratamiento de **consolidación** incluye 4 drogas (daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona).

El tratamiento de **mantención** incluye daratumumab y lenalidomida.

Este estudio reporta altos porcentajes de **negatividad** de Enfermedad Residual Mínima (ERM).(41)

- **Estudio FORTE:** para pacientes con **riesgos citogenéticos alto y estándar**.

El tratamiento de **inducción**, incluye carfilzomib, lenalidomida y dexametasona; trasplante autólogo (TPH).

La etapa de **mantención**, incluye carfilzomib y lenalidomida.

Este estudio demuestra ser efectivo en subgrupos de **alto riesgo** (del(17p), del(1q), t(4;14), ganancia Cr.1q, a excepción de pacientes con amplificación Cr.1q.(42)

- **Estudio ENDURANCE:** compara la eficacia de bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) vs carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) en una cohorte de 1.000 pacientes con riesgo estándar/intermedio, de reciente diagnóstico, a los cuales se les posterga el TPH autólogo. Independientemente del tratamiento aplicado, los pacientes con anomalías del Cr.1 (amplificación 1q o del(1p)), tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) menor que aquellos que no presentan estas alteraciones. Se requiere tal vez un seguimiento más prolongado.(43)

RECOMENDACIONES:

1. Evaluar respuesta después del 4° ciclo. Según esto se define si se realizará TPH autólogo con dosis altas de melfalán (200 mg/m²). (Recomendación 1)
2. No administrar más de 4 ciclos, especialmente si el esquema inicial es lenalidomida y dexametasona.
3. Si no se puede realizar TPH, continuar con la terapia hasta obtener la mejor respuesta; luego de la mejor respuesta pasar a tratamiento de mantención.

Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO):

Se discute en la guía Sochihem: Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Consolidaciones o segundo trasplante autólogo

1. Consolidaciones:

- Tratamiento de corta duración
- Intentar mejorar y profundizar la respuesta postrasplante (se inicia a los 100 días postrasplante).

Ésta no ha sido establecida como una terapia estándar.

Eventualmente, la indicación de 2 ciclos de VRd puede ser considerada en pacientes que han recibido un tratamiento de inducción con VCD(41).

El estudio EMN02/H095 demostró que la terapia de **consolidación** con 2 ciclos de VRd vs. la terapia de **no consolidación**, mejora la SLP de 58,9 meses vs. 45,5 meses.(41).

2. Segundo Trasplante Autólogo:

El estudio StaMINA (fase 3) evaluó pacientes que recibieron 12 ciclos de inducción, seguidos por:

- TAMO vs.
- TAMO en tándem vs.
- TAMO + 4 ciclos de VRd y luego lenalidomida de mantención.

A los 6 años de seguimiento, la SLP en pacientes de alto riesgo, fue de 26% para la opción TAMO vs. 43,6% para la opción TAMO en tándem (p 0.03).(44)

El estudio EMN02/H095(45) que incluyó pacientes tratados con: VMP, TAMO y TAMO en tandem, demostró que los pacientes con TAMO tándem tenían una SLP más prolongada comparada con los que recibieron un solo TAMO, es decir SLP a 3 años del 53,5% vs. 44,9% respectivamente.

Esto traduce un riesgo de progresión o muerte que se disminuye en un 26% en el grupo con TAMO en tándem, que incluso mejora el riesgo especialmente en aquellos pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo con una media SLP de 46 meses vs. 26,7 meses, en la opción TAMO en tándem vs. 1 solo TAMO.

La supervivencia global (SG) también mejoró en el grupo con TAMO en tándem (SG a 3 años 89 % vs 82%); este beneficio también se observó en pacientes con R-ISS II + III (HR 0.48) y con alto riesgo citogenético (HR 0.52)

PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Se señalan las terapias propuestas por las últimas Guías NCCN (33) y Guías ESMO (39).Tabla N°17

Tabla N°17:

Recomendaciones de NCCN versión 3.2022 (33)

Esquemas de Elección
➤ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
➤ Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)

Otros Esquemas Recomendados
➤ Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona
➤ Ixazomib, lenalidomida, dexametasona
➤ Daratumumab, bortezomib, melfalan, prednisona (Categoría 1)
➤ Daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona
Útil en algunas condiciones
➤ Bortezomib, dexametasona
➤ Ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona
➤ Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona
➤ Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
➤ Lenalidomida, bajas dosis de dexametasona (Categoría 1)
➤ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRD-lite) para paciente frágiles

Recomendaciones Guías ESMO:

En la actualidad hay 3 nuevos estándares para pacientes no candidatos a trasplante: VRd, DaraVMP y DaraRd (I,A).

Cuando DaraVMP y DaraRd no están disponibles, VRd es la opción de elección en pacientes Fit, Rd y VMP pueden ser considerados en pacientes que no pueden recibir los regímenes anteriores (IA) (39)

En IMWG 2021 se analiza el rol de los anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38 en pacientes no candidatos a trasplante.

3. Daratumumab:

Dos estudios randomizados fase 3 (MAIA y ALCIONE): conducen a la aprobación de daratumumab en terapia de inducción. En combinación con lenalidomida, dexametasona (DRd) o con bortezomib, melfalan, dexametasona (D-VMP), se actualizaron los datos de ambos trabajos y MAIA muestra beneficios en supervivencia, con el esquema DRd. (46, 47).

En estos mismos estudios se revisaron los datos de pacientes de alto riesgo: (del 17p), t(4;14) o t(14;16), observándose que al asociar Daratumumab se obtiene una reducción de 41% en el riesgo de progresión o muerte en este grupo.

4. **Isatuximab:**

Aprobado sólo para pacientes refractarios o recaídos, en combinación con pomalidomida, dexametasona o carfilzomib, dexametasona. Se está evaluando su rol en combinación con VRd en pacientes recién diagnosticados.(48)

Factores de riesgo a considerar en pacientes > de 65 años (Tabla N°18):

- La discontinuación de tratamiento afecta en forma negativa los resultados.
- En los pacientes frágiles y > de 75 años frecuentemente se discontinúa la terapia y se disminuye la intensidad de dosis.
- Los eventos adversos (EA) son la principal causa de discontinuación. Por esta razón es fundamental evaluar comorbilidades, fragilidad y discapacidad para proponer una terapia adecuada. (49)
- Se recomienda reducir dosis en pacientes (mínimo) con un factor de riesgo: edad > 75 años, comorbilidad, fragilidad o discapacidad.

Tabla N°18:(50)

Factores de Riesgo	Definición
Comorbilidad	Presencia de 2 o más patologías asociadas
Fragilidad	Presencia de 3 o más condiciones de fragilidad: 1.- Debilidad, 2.- Baja de Peso, 3.- Baja actividad física, 4.- Baja Resistencia, 5.- Baja velocidad de marcha
Discapacidad	Limitaciones para realizar actividades de la vida diaria o dependencia por deficiencia física o mental.

Dr. Palumbo propone una evaluación geriátrica completa previa al inicio de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH, con el fin de ajustar las dosis.(51)

5. **Evaluación Geriátrica para evaluar riesgo (Índice de Charlson):**

Edad: Score 0 – 1 – 2 / ADL: Score 0 – 1 / Charlson: Score 0 – 1 / IADL: Score 0 – 1

6. Paciente Saludable (FIT): score aditivo 0

Dosis completa:

- Lenalidomida 25 mg v.o./día /Bortezomib 1.3 mg/m² s.c. días 1^o, 8^o,15^o y 22^o
- Dexametasona 40 mg v.o., semanal /Ciclofosfamida 300 mg/m² v.o., días 1^o, 8^o y 15^o

7. Paciente no saludable (UNFIT): score aditivo 1

Dosis reducida:

- Lenalidomida 15 mg v.o./día /Bortezomib 1 mg/m² s.c. días 1^o, 8^o,15^o y 22^o
- Dexametasona 20 mg v.o. semanal/ Ciclofosfamida 50 mg/día v.o.semanal

8. Paciente Frágil: score aditivo ≥ 2.

- Mayor reducción de dosis: Lenalidomida 10 mg v.o./día / Bortezomib 1.3 mg/m² s.c. días 1 y15
- Dexametasona 10 mg v.o. semanal/Ciclofosfamida 50 mg v.o./día semanal o día por medio.

9. Escala de fragilidad de Edmonton (evaluación geriátrica)

ESCALA DE FRAGILIDAD DE EDMONTON					
DOMINIO	ITEM	0 PUNTO	1 PUNTO	2 PUNTOS	PUNTAJE
COGNICIÓN	Test del reloj	Sin errores	Errores menores de espacio	Otros errores	
ESTADO GENERAL DE SALUD	Número de internaciones en el último año	0	1-2	Más de 2	
	¿Cómo describiría en general su salud?	Muy buena	Regular	Mala	
INDEPENDENCIA FUNCIONAL	¿Necesita ayuda para realizar las actividades de la vida diaria?	Nunca	A veces	Siempre	
APOYO SOCIAL	¿Puede contar con alguien que esté dispuesto y sea capaz de ayudarlo si lo necesita?	Siempre	A veces	Nunca	
USO MEDICAMENTOS	¿Utiliza 5 o más medicamentos diferentes en forma regular?	No	Si		
	¿A veces se puede olvidar de tomar su lista de medicamentos?	No	Si		
NUTRICIÓN	¿Ha perdido peso últimamente?	No	Si		
HUMOR	¿A menudo se siente usted triste o deprimido?	No	Si		
CONTINENCIA	¿Tiene usted pérdida de control de orina?	No	Si		
DESEMPEÑO FUNCIONAL	Siéntese en una silla con la espalda y los brazos apoyados, levántese, camine 3 metros y vuelva a la silla y siéntese.	0-10 seg	11-20 seg	Más de 20 segundos o no puede realizarlo	
Puntaje máximo 17 puntos. Puntaje final: adición simple				TOTAL	

Puntaje final	Descripción
0 – 4	Sin fragilidad
5 – 6	Vulnerable
7 – 8	Fragilidad leve
9 – 10	Fragilidad moderada
11 o más	Fragilidad severa

TEST DEL RELOJ:

- Imagine que este círculo pre dibujado es un reloj.
- Ubique los números correctamente.
- Marque las diez y diez con agujas.
- Otros ajustes de dosis sugeridos según vulnerabilidad.

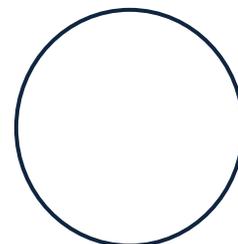


Tabla N°19: Ajuste de dosis según vulnerabilidad

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

MANTENCIÓN(33)

Las recomendaciones son más claras en pacientes post-trasplante que en el grupo no sometido a trasplante. Tabla N°20

Tabla N° 20:

CANDIDATOS A TRASPLANTE: Esquemas de Elección
➤ Lenalidomida (categoría 1)
Otros esquemas recomendados
➤ Ixazomib (categoría 2B) potencial disminución de supervivencia
➤ Bortezomib

Útil en algunas condiciones
➤ Bortezomib, lenalidomida +/- dexametasona

NO CANDIDATOS A TRASPLANTE: esquemas de elección
➤ Lenalidomida (categoría 1)
Otros esquemas recomendados
➤ Ixazomib (Categoría 2B) potencial disminución de supervivencia
➤ Bortezomib
Útil en algunas condiciones
➤ Bortezomib, lenalidomida

Según las Guías ESMO(39) la mantención con lenalidomida es considerada el estándar para los pacientes candidatos a trasplante (IA), bortezomib puede ser considerado para pacientes con enfermedad de alto riesgo (II,B).

Ixazomib proporciona beneficios en supervivencia global vs placebo (I,A) pero no ha sido aprobado por EMA o FDA.

En IMWG 2021 se señalan las siguientes posibilidades:

10. Carfilzomib en mantención: Estudio fase 3, (CARDAMON), terapias de inducción Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona + TAMO o consolidación con Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona.

Demuestra que carfilzomib de mantención aumenta los porcentajes de EMR negativa, especialmente en pacientes post-trasplante. Pero el trasplante previo puede aumentar el riesgo de eventos adversos durante la mantención.(52)

11. Estudio Mieloma XI: los pacientes recibieron terapia de inducción + trasplante y se randomizaron a mantención con lenalidomida vs no mantención. ERM fue previo inicio y a los 6 meses de la mantención. El status ERM fue un buen predictor de PFS y supervivencia global (OS) en ambos puntos. Los pacientes con lenalidomida de mantención tenían un beneficio en PFS y OS cuando lograban ERM (-). Los pacientes con alto riesgo citogenético (ganancia 1q, del(17p), t(4;14). T(14;16) o t(14;20) no tenían estos beneficios. (53)

12. El estudio MASTER evalúa como ERM puede guiar la duración del tratamiento. En él, pacientes con diagnóstico reciente, muchos con riesgo citogenético alto, fueron tratados con 4 drogas en la inducción (daratumumab, carfilzomib, lenalidomida, dexametasona) y trasplante. Los pacientes recibieron 4 u 8 ciclos del mismo

esquema como consolidación post-trasplante en base a los resultados de la ERM. Este estudio demuestra que los pacientes que alcanzan respuestas más profundas (ERM negativa) pueden recibir menos ciclos de tratamiento total.(54)

E. MANEJO DE MIELOMA EN RECAÍDA Y REFRACTARIO

Recaída(24)

- Recurrencia de la enfermedad después de una respuesta
- Aumento objetivo > o = al 25% de las imágenes o del componente monoclonal en suero u orina, o de la CL comprometida o no comprometida con respecto a su nadir, o el desarrollo de nuevo plasmocitoma o hipercalcemia
- En el paciente con MM no secretor: un aumento \geq 25% de las células plasmáticas
- No se debe iniciar tratamiento **sólo por recaída bioquímica**
- La indicación de iniciar un **nuevo tratamiento** se define por la aparición de CRAB o por una recaída bioquímica significativa:
 - Desarrollo de lesión lítica o plasmocitoma nuevos
 - Incremento en el tamaño > al 50% del plasmocitoma previamente existente
 - Hipercalcemia > 11,5 mg/dl
 - Disminución de Hb de > 2 g/dl o < de 10 g/dl
 - Aumento de la creatinina de 2 mg/dl
 - Hiperviscosidad que requiere manejo terapéutico

Recaída Bioquímica Significativa en paciente sin recaída clínica:

- Componente M al doble, dos veces consecutivas, separadas por 2 meses con un valor de 5 gr/L
- Nivel absoluto >10 g/L del componente M
- Aumento de la proteinuria \geq 500 mg/24 horas
- Aumento de la CL comprometida FLC \geq 20 mg/dL y un rango anormal FLC, (cadenas libres) o 25% de incremento (lo que sea mayor)

Refractariedad: Progresión de la enfermedad (PE) durante el tratamiento, siempre y cuando el paciente haya alcanzado una respuesta menor o más, dentro de los 60 días de la última dosis.

Refractariedad Primaria: Enfermedad que no responde y **nunca** alcanza una respuesta mínima con ninguna terapia. Puede tratarse de **Refractariedad Primaria Progresiva o No Progresiva.**

El Mieloma Múltiple se ha transformado en una enfermedad crónica y su tratamiento se hace cada vez más complejo, considerando que después de cada recaída el tiempo de respuesta es menor, lo que obliga a obtener el mejor uso posible de cada droga y sus combinaciones.

Las recaídas en MM son heterogéneas y hay una gran variedad de parámetros a considerar para definir la mejor opción terapéutica.

Las características de cada paciente son determinantes al elegir un determinado tratamiento. En pacientes de edad avanzada, frágiles hay que priorizar la calidad de vida: elegir medicamentos orales, con mínima toxicidad, aunque sean menos efectivos. En general, el objetivo es mejorar la supervivencia.

CONSIDERACIONES PARA DEFINIR UN NUEVO TRATAMIENTO

Tipo de Recaída:

- Recaída precoz: Progresión \leq 6 semanas del último tratamiento.
- Recaída Indolente: lenta y tardía
- Recaída Agresiva: Rápida, Hipercalcemia, Falla Renal
- Compromiso Extra Medular

Características del paciente:

- Edad
- Comorbilidades
- PS (saludable/fit o no saludable/no fit)

Tratamiento Previo:

- Trasplante
- Número y tipo de líneas terapéuticas utilizadas
- Profundidad y duración de la respuesta
- Toxicidades: polineuropatía, citopenias, trombosis
- Refractariedad a bortezomib o lenalidomida

Características del Mieloma:

- Riesgo citogenético

RECOMENDACIONES GENERALES:

- Efectuar una reevaluación completa, considerando la posibilidad de evolución clonal y aparición de lesiones óseas

- Recaídas tardías (después de 12 a 24 meses): se puede repetir la terapia inicial
- Recaídas precoces: considerar cambio de terapia, indicar combinaciones de drogas no recibidas
- El régimen debe ser de intensidad proporcional al tipo de recaída
- En toda recaída preferir combinaciones de 3 drogas (según condiciones del paciente)

Medicamentos disponibles para terapia (Figura N° 4)

Figura N°4:

Terapias en Mieloma Múltiple

IMiDs	Inh Proteosoma	Ac Monoclonal	Antraciclina	QT Alquilantes	Corticoides	Nuevos Mec	Terapia Celular
<ul style="list-style-type: none"> • Talidomina • Lenalidomida • Pomalidomida 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Carfilzomib • Ixazomib 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab • Elotuzumab • Isatuxumab • Belantamab 	<ul style="list-style-type: none"> • Adriamicina • Doxorubicina liposomal 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Bendamustina • Melfalán 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona • Dexametasona 	<ul style="list-style-type: none"> • Selinexor • Melflufen • Vorinostat • Panobinostat 	<ul style="list-style-type: none"> • CART cell • Anticuerpos Biespecíficos

Recomendaciones de NCCN versión 3.2022 (Tabla N° 21)(33)

Tabla N°21:

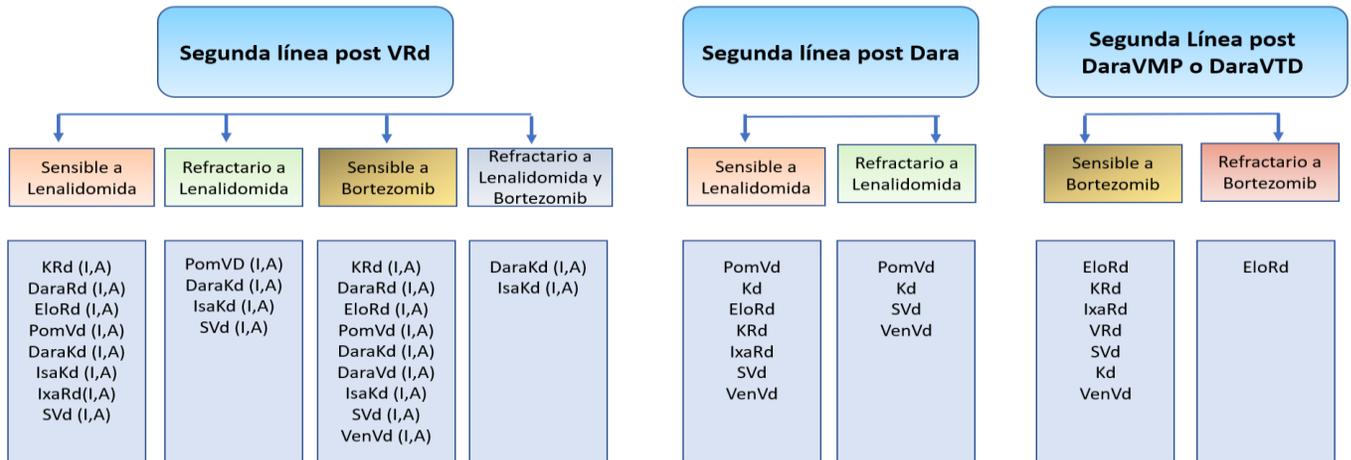
Terapias de elección (1 a 3 terapias previas)
Repetir terapia de inducción si recaída es posterior a los 6 meses
Bortezomib, lenalidomida, dexametasona
Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
Daratumumab, carfilzomib, dexametasona (categoría 1)
Daratumumab, bortezomib, dexametasona (categoría 1)
Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)

Isatuximab - irfc, carfilzomib, dexametasona (categoría 1)
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
Ixazomib, pomalidomida, dexametasona (categoría 1): post 2 terapias previas IMiDs y IP con progresión en 60 días
Pomalidomida, bortezomib, dexametasona (categoría 1) : Post 2 terapias previas IMiDs y IP con progresión en 60 días
Isatuximab - irfc, pomalidomida, dexametasona (categoría 1): Post 2 terapias previas incluyendo lenalidomida y IP
Daratumumab, pomalidomida, dexametasona (Categoría 1): Post 2 terapias previas incluyendo lenalidomida y IP
Otros Regímenes Recomendados en recaídas precoces (1 a 3 terapias previas)
Bendamustina, bortezomib, dexametasona
Bendamustina, lenalidomida, dexametasona
Bortezomib, doxorubicina liposomal, dexametasona (categoría 1)
Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona
Carfilzomib (dos veces por semana), dexametasona (categoría 1)
Ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona
Daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona
Elotuzumab, bortezomib, dexametasona
Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
Ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona
Panobinostat, bortezomib, dexametasona (categoría 1)
Selinexor, bortezomib, dexametasona (una vez por semana) (categoría 1)
Pomalidomida, carfilzomib, dexametasona. Post 2 terapias previas, incluyendo IMiD y IP con en progresión en 60 días
Pomalidomida, ciclofosfamida, dexa (categoría 1). Post 2 terapias previas, incluyendo IMiD y IP con en progresión en 60 días
Elotuzumab, pomalidomida, dexa. Post 2 terapias previas, incluyendo lenalidomida y IP

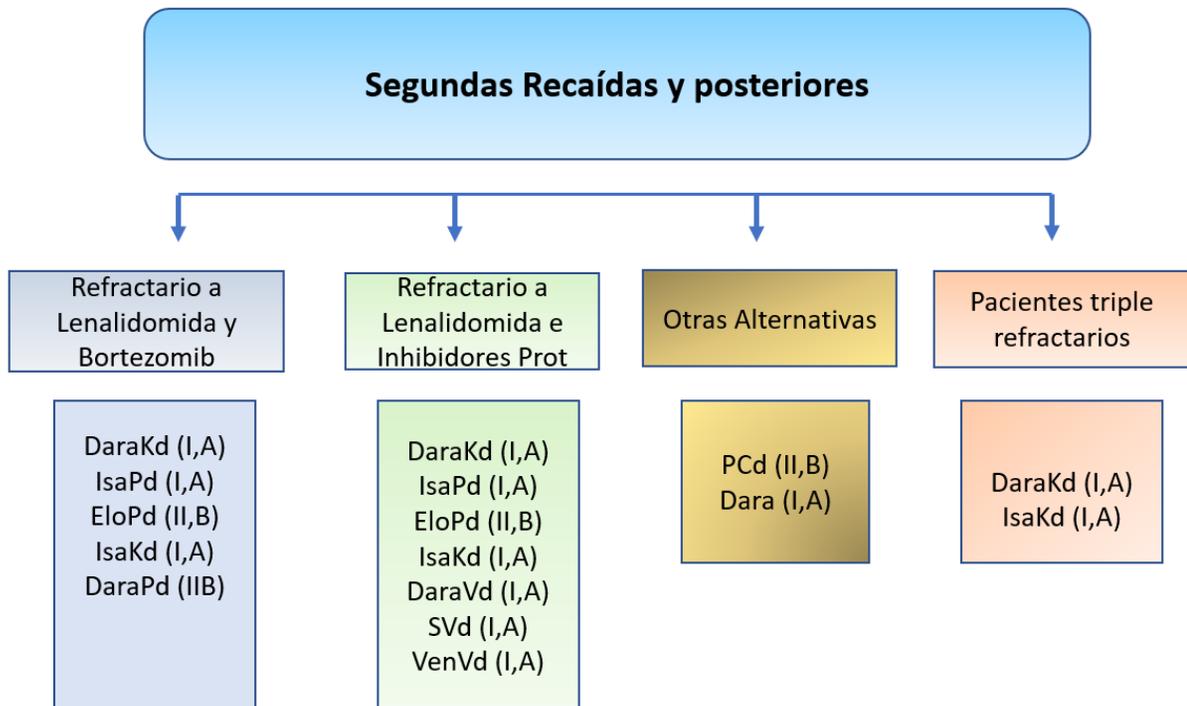
Útiles en algunas Circunstancias para recaídas precoces (1 a 3 terapias previas)
Bendamustina
Bendamustina, dexametasona (categoría 1)
Carfilzomib, ciclofosfamida, talidomida, dexametasona
Carfilzomib semanal, dexametasona
Ciclofosfamida en dosis altas o fraccionada
Ixazomib, dexametasona
Lenalidomida, dexametasona (categoría 1)
Selinexor, daratumumab, dexametasona
Venetoclax, dexametasona: sólo para t(11;14)
Panobinostat, carfilzomib: Post de 2 líneas previas, incluyendo bortezomib e IMiD
Panobinostat, lenalidomida, dexametasona: Post 2 líneas previas, incluyendo bortezomib e IMiD
Pomalidomida, dexametasona (categoría 1): Post 2 terapias previas, incluyendo IMiD y IP con en progresión en 60 días
Selinexor, pomalidomida, dexametasona: Post 2 terapias previas, incluyendo IMiD y IP con en progresión en 60 días
Dexametasona, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino (DCEP): Para mieloma agresivo
Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido (DT-PACE) + bortezomib (VTD-PACE). Para mieloma agresivo
Daratumumab: Post al menos 3 líneas previas, incluyendo bortezomib e IMiD o doble refractario
Terapias para recaídas tardías (> 3 líneas previas)
Belantamab mafodotin – blmf: Después de 4 líneas incluyendo anti-CD38, IP e IMiD
Idecabtagene vicleucel: Después de 4 líneas incluyendo anti-CD38, IP e IMiD
Selinexor, dexametasona. Después de 4 líneas previas, con enfermedad refractaria al menos 2 IP, al menos 2 IMiD y ac CD38

*Interferencia de daratumumab con las pruebas de compatibilidad sanguínea. (tipificación fenotípica de Rh y KELL)

Recomendaciones Guías ESMO para pacientes Recaídos/Refractarios según terapias previas Figura N° 5(39)
Figura N°5:



Recomendaciones Guías ESMO para pacientes Recaídos/Refractarios segundas líneas y posteriores. Figura N°6(39)
Figura N°6:



¿Cuándo considerar un segundo trasplante? : En pacientes en que el primer trasplante logró una respuesta mayor a 2 años y medio.

F. CAR T CELLS Y ANTICUERPOS

Son células T genéticamente modificadas para reconocer proteínas de la célula de mieloma.(55).

Hay dos moléculas aprobadas, *Idecabtagene Vicleucel*(56) y *Ciltacabtagene Autoleucel* (57). A continuación se señalan conceptos generales, respecto a las condiciones del paciente para acceder a la terapia, respuesta a la terapia, toxicidades más relevantes y su manejo.

Requisitos para el uso de CAR T cells:

- Granulocitos > 1.000/mm³
- Plaquetas 50 a 75.000/mm³
- Clearance de creatinina mínimo : 45 ml/min
- Performance status de 0 a 1
- Sin evidencias de infección
- Evaluación cardiológica (ECG, ECOcardiograma, troponinas, ProBNP)
- Evaluación neurológica y mental basal; RNM de cerebro
- Test de función respiratoria
- El procedimiento consiste en:
 - Aféresis
 - Producción de células CAR T
 - Depleción de linfocitos
 - Infusión
 - Seguimiento
- Respuesta a la terapia:
 - Se observa un alto porcentaje de respuesta al tratamiento, pero con duración menor de 1 año.
 - Las respuestas pueden ser profundas, incluso EMR negativa

- A mayor dosis, mayor respuesta y mayor tiempo de duración
- Se obtiene respuesta en pacientes que han sido tratados con múltiples líneas previas

Toxicidad(55,58)

Todos pueden desencadenar:

- **Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)**
- **Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)**
- Disminución de los recuentos sanguíneos en diferentes grados, con baja frecuencia de grado 3 (<5%).

Factores de Riesgo para desarrollar un Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS), grados de severidad y manejo.(Tablas N°22, 23 y 24)

Tabla N° 22: Factores de riesgo para desarrollar un Síndrome de Liberación de citoquinas:

Alta masa tumoral
Inicio precoz de los síntomas
Aumento rápido de los síntomas y marcadores de inflamación
Insuficiencia Renal
Pacientes añosos y con comorbilidades

Tabla N° 23: Grados de CRS

Parámetro	Grado 1	Grado2	Grado 3	Grado 4
Fiebre	≥ 38° C	≥ 38° C	≥ 38° C	≥ 38° C
Hipotensión	No	Responde a volumen	Bajas dosis de vasopresores	Múltiples vasopresores
Hipoxia	No	Bajo requerimiento de O2: FIO2 < 40%	Alto requerimiento de O2: FIO2 > 40%	Ventilación mecánica con presión positiva

Tabla N° 24: Manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas

Medidas	
Generales	Acetaminofeno, aporte de volumen
Inhibidores de IL-6: tocilizumab	Inicio precoz No alteran la respuesta y expansión de CAR T cells Efecto limitado post 3 a 4 dosis.
Corticoides	Inicio precoz en paciente con alto riesgo de CRS Usar si se agravan o persisten síntomas después de usar inhibidores IL-6 Poco efecto en la respuesta y expansión de CAR T cells
Anakinra	Usar si hay características de Síndrome de activación macrofágica like (transaminitis o elevación de ferritina)

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS)

La neurotoxicidad por CAR T cells puede desarrollarse con o sin presencia de CRS, pero en general se produce un par de días después. El 20% presenta algún tipo de ICANS, de ellos, sólo 3% a 9 % son grado 3. En las Tablas N° 24 y 25, se muestran los grados de neurotoxicidad y su manejo.

Tabla N° 25: Grados de neurotoxicidad

Parámetros	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE score	7 - 9	3 - 6	0 - 2	0
Depresión de conciencia	Despierta solo	Despierta al hablarle	Despierta al estímulo táctil	No despierta
Convulsiones	No	No	Cualquier convulsión clínica	Convulsiones repetidas y prolongadas
Hallazgos motores	No	No	No	Déficit motores focales
Edema cerebral	No	No	Edema focal en imágenes	Edema difuso en imágenes y síntomas

Tabla N° 26: Manejo de neurotoxicidad

Manejo	
Corticoides	<p>Inicio precoz</p> <p>Aumentar dosis si persisten los síntomas</p> <p>Suspensión precoz con pauta corta</p>
Terapia anticonvulsionante	Levetiracetam
Inhibidores de IL-6	Sólo si se usan conjuntamente por CRS

ANTICUERPOS: son de 3 tipos.

1. Anticuerpos “Naked”: Contra proteínas de la superficie de la célula mielomatosa: Daratumumab e isatuxumab que son anti-CD38 y Elotuzumab anti-SLAMF7
2. Anticuerpos conjugados con drogas (ADC): Belantamab mafodotin – blmf (59)
3. Anticuerpos biespecíficos con unión biespecífica a células T: Teclistamab(60)

Estos anticuerpos comparten algunos eventos adversos con CAR T cells, pero de menor frecuencia e intensidad.

G. MIELOMA E INSUFICIENCIA RENAL

Se observa en el 30 a 40% de los pacientes y hasta un 10% de ellos requiere diálisis al diagnóstico.

Sólo la **Tubulopatía distal** por cadenas livianas (riñón de MM) se considera diagnóstico de MM; otras enfermedades de depósito de cadenas livianas o Glomerulonefritis membranoproliferativa o la Amiloidosis **NO** se consideran diagnósticas de MM.

➤ Etiologías:

1. Excreción de cadenas livianas hasta un 90%
2. Hipercalcemia
3. Deshidratación
4. Hiperuricemia
5. Nefrotóxicos

➤ Reversibilidad de **tubulopatía distal** al diagnóstico se asocia a:

- a) Hipercalcemia > de 11,5 g/dl
- b) Proteinuria < de 1g/dl 24h
- c) Creatininemia < de 4 mg/dl
- d) Hiperuricemia

➤ Recomendaciones de IMWG: (85,86)

1. Evaluar la falla renal con estudio de filtración glomerular
2. Proteinuria de 24h, EFP en orina, cadenas livianas libres para el diagnóstico y seguimiento
3. En caso de proteinuria no selectiva o albuminuria evaluar la posibilidad de Amiloidosis (AL)
4. La indicación de biopsia renal se dará sólo para casos muy seleccionados

➤ Evaluación de Respuesta renal según IMWG

1. Respuesta completa (RC) renal: mejoría sostenida (por lo menos 2 meses) del clearance de creatinina o de la VFGe desde el basal < 50 ml/min a \geq a 60 ml/min.
2. Respuesta parcial: Mejoría sostenida del CICr desde el basal < 15 ml/min a un valor entre 30-59 ml/min.
3. Respuesta mínima: mejoría sostenida del CICr desde el basal < 15 ml/min a un valor entre 15 y 29 ml/min, o si el basal es 15 a 29 ml/min a una mejoría a 30-59 ml/min.
4. Sin respuesta si no cumple estos criterios.

La falla renal impacta en el pronóstico de los pacientes con MM, sin embargo, éste mejora si se logra RC o RP renal; imprescindible hacer manejo apropiado y precoz.

➤ Quimioterapia en falla renal:

- Diagnóstico e inicio precoz del tratamiento son factores determinantes en su reversibilidad.
- Bortezomib/dexametasona es el esquema de elección: sin ajuste de función renal.
- Reversibilidad es variable, 59% con terapia clásica vs. 95% con inhibidores de proteasoma (IP)
- Dexametasona, como agente único, es muy buena alternativa para el tratamiento inicial de corto plazo de la IR con hipercalcemia. Las altas dosis son activas en la falla renal.

- Talidomida v.o. con clearance < 50 ml/min indicar 50 a 100 mg/día.
- Pomalidomida no se ajusta a función renal.
- Lenalidomida v.o. ajustar por clearance: >30 – 50 ml/min →10 mg; 30 ml/min →15 mg/día o día por medio; en diálisis: 5 mg post diálisis.
- Factores pronósticos independientes de reversibilidad: Clearance > 30 ml/min y uso de Bortezomib.

Esquemas Recomendados por NCCN en falla Renal (Tabla N°27)(33)

Tabla N°27:

Esquemas recomendados
<ul style="list-style-type: none"> ○ Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona: primera opción ○ Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona ○ Ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona
Otros Esquemas
<ul style="list-style-type: none"> ○ Pulsos de dexametasona
<ul style="list-style-type: none"> ○ Otros esquemas con bortezomib
<ul style="list-style-type: none"> ○ Considerar como tercera dosis ciclofosfamida, talidomida, antraciclinas o daratumumab
<ul style="list-style-type: none"> ○ Se puede cambiar a otro esquema cuando se recupera la función renal

H. TERAPIA DE SOPORTE

➤ **TROMBOPROFILAXIS(33)**

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en los pacientes con MM. El mayor riesgo se produce en los primeros 6 meses del diagnóstico: Administrar profilaxis en pacientes sin contraindicaciones de ella, ya que todos los anticoagulantes presentan riesgo de sangrado.

En pacientes que han presentado trombosis con el uso de IMiDs, se recomienda continuar anticoagulación, mientras tanto se mantiene la terapia. A continuación se señalan dos scores de riesgo de trombosis.(Tabla N°28)

Tabla N°28: Estratificación de Riesgo usando el Score IMPEDE(61)

Factores de Riesgo Individual	Puntos	Factores de Riesgo del Mieloma	Puntos
Catéter venoso central o tunelizado	+2	Inmunomoduladores (IMiDs)	+4
Fractura de pelvis, o fémur	+4	Estimulantes de eritropoyetina	+1
Obesidad (BMI≥25)	+1	Dexametasona en dosis bajas	+2
Trombosis previa	+5	Dexametasona en dosis altas	+4
Etnia/raza : Asiático/Islas del Pacífico	-3	Doxorubicina o poliquimioterapia	+3
Tromboprofilaxis con LMWH o aspirina	-3		
Anticoagulación con LMWH o warfarina	-4		

Tabla N° 29: Estratificación de Riesgo usando el Score SAVED(62)

Variable	Puntos
Cirugía en 90 días	+2
Historia de trombosis	+3
Edad ≥ 80 años	+1
Dexametasona dosis 120 -160 mg/ciclo	+1
Dexametasona > 160 mg/ciclo	+2
Raza asiática	-3

Tabla N°30: Recomendaciones según score(33)

≤ 3 puntos Score IMPEDE o <2 puntos Score SAVED	≥ 4 puntos Score IMPEDE o ≥ 2 puntos Score SAVED
Aspirina 81 – 325 mg v.o. una vez al día	LMWH s.c.equivalente a 40 mg/día de enoxaparina Rivaroxaban 10 mg/día v.o. Apixaban 2.5 mg/día v.o. Warfarina v.o. (INR: 2.0 – 3.0)

Duración de la profilaxis

- Indefinida mientras esté con terapia
- 3 a 6 meses seguido de aspirina; se debe prolongar según las condiciones de la terapia o nuevos riesgos transitorios.

➤ **ENFERMEDAD ÓSEA**

La enfermedad ósea se observa en el 80% de los pacientes recién diagnosticados(63). El manejo produce una mejoría en los pacientes con lesiones osteolíticas en la sintomatología y reduce la frecuencia de nuevos eventos.

TODOS los pacientes con MM sintomático deben recibir tratamiento con **bisfosfonatos**, aunque no existan lesiones óseas evidentes. El beneficio se observa hasta después de dos años de uso. Su mecanismo de acción es inhibición de los osteoclastos(64).

En los pacientes con MM asintomático no existen datos suficientes para recomendar su empleo.

➤ **OPCIONES:**

- **Pamidronato:** 90 mg IV en 2 horas cada 4 semanas
- **Zolendronato:** 4 mg IV en 15 minutos cada 3-4 semanas
- Ambos han demostrado eficacia en prevención de eventos esqueléticos
- Se debe iniciar con lesiones líticas o sin ellas
- Dado el beneficio en la SG que demostró el Zolendronato, (Estudio Myeloma IX), podría considerarse el bifosfonato de elección, ya que incluso podría tener una actividad anti mieloma(65).

➤ **Precauciones en el uso:**

- Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una evaluación dental completa a cada paciente para solucionar toda patología dental preexistente.
- Durante el tratamiento es importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar maniobras invasivas (extracciones) con el fin de impedir la aparición de osteonecrosis mandibular. En caso de aparición se debe suspender su uso definitivamente.
- Se debe esperar 90 días antes y después de procedimientos e intervenciones dentales para volver a indicar bifosfonatos.

➤ Duración del tratamiento:(66)

- Mantener por 2 años. No se recomienda exceder este período por el riesgo de aparición de insuficiencia renal u osteonecrosis mandibular.
- En pacientes con RC se puede suspender al finalizar el tratamiento del mieloma
- Se puede prolongar el tratamiento, con dosis y/o intervalos menores, en pacientes con enfermedad ósea activa u osteoporosis severa.
- Reiniciar si se produce recaída.

➤ Disminución de toxicidad:

El estudio MARK administró zolendronato mensual o cada 3 meses y se observó que los eventos óseos fueron bajos, 5,8% y 4,9% durante el primer y segundo año de uso, respectivamente, con un buen perfil de seguridad(67)

Otro estudio fase 3 muestra que pamidronato mensual en dosis de 30mg, no fue inferior a 90 mg respecto al tiempo medio del primer evento óseo y con menos casos de osteonecrosis de mandíbula.(68)

- **Denosumab:** 120 mg s.c. cada 4 semanas(69)

- Se aprobó por la FDA en febrero 2018 para uso en prevención de lesiones óseas en MM. Tiene la ventaja de poder usarse independiente de la función renal del paciente.
- El denosumab reduce el riesgo de eventos esqueléticos en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama, de próstata, otros tumores sólidos o mieloma múltiple.
- Eventos adversos: hipocalcemia y aparición de fracturas atípicas al momento de la suspensión.
- Osteonecrosis es un evento adverso serio que se observa tanto con bifosfonatos como con denosumab(70). Se debe esperar 90 días antes y después de procedimientos e intervenciones dentales.
- La incidencia de falla renal es menor que con bifosfonatos.(66)

- **Cirugía:**

Sólo indicada en pacientes con alto riesgo de fractura de huesos largos, compresión medular o inestabilidad de columna.(71)

- **Radioterapia:**

Tratamiento de elección en plasmocitoma solitario (45 Gy). Dosis bajas de radioterapia (8 Gy x 1 fracción o 10–30 Gy x 2–3 fx) pueden ser usadas para manejo del dolor mal controlado, riesgo de compresión medular y fracturas patológicas.(72)

- **Vertebroplastía y kyfoplastía:**

Son efectivas para reducir el dolor vertebral o fracturas por compresión.(73)

- **ANEMIA(74)**

El tratamiento se basa en el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina, darbepoetina):

- con Hb < 10 g/dl, se intenta elevar la Hb a 11 – 12 g/dl.
- pacientes con falla cardíaca
- dificultad para realizar actividades de la vida diaria

- **INFECCIONES(71)**

Aumenta el riesgo de infecciones en pacientes con MM.Las infecciones son más frecuentes en los primeros 6 meses desde el diagnóstico. Los agentes aislados más frecuentes son bacterias en el 97% y 3% hongos(75).

- Factores de riesgo de infección:

- Primeros 2 meses de tratamiento
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes en recaída o enfermedad refractaria

- Recomendaciones:

- Profilaxis con cotrimoxazol forte: reduce en 85% el riesgo de neumonía por pneumocystis(76)
- Guías ESMO y EMN recomiendan profilaxis con levofloxacino o ciprofloxacino durante los 3 primeros meses de terapia, especialmente en pacientes tratados con lenalidomida y pomalidomida(77).
- Antiviral: se recomienda profilaxis con aciclovir o valaciclovir, ya que hay riesgo de reactivación del herpes varicela zoster, especialmente en pacientes que se tratan con inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib)(78).
- Aumento de riesgo de neumonía(79) y reactivación herpética en pacientes tratados con daratumumab. Se sugiere profilaxis antiviral desde 1 semana antes de iniciar la terapia hasta 3 meses después de suspendido(80).
- Administración de inmunoglobulina IV(81). Estudios realizados con bajo número de pacientes. No se recomienda el uso rutinario de inmunoglobulina IV, se puede indicar en pacientes con hipogammaglobulinemia severa, durante un episodio de infección grave o posterior a él o por infecciones recurrentes clínicamente significativas. La dosis recomendada es 0,4 g/kg IV cada 3 semanas durante 4 a 6 meses. (82)

- Factores estimulantes de colonias (G-CSF) si hay neutropenia
- Vacunas: Herpes zoster, Covid-19, *antiinfluenza* anualmente y *antineumocócica* cada 5 años.
- **POLINEUROPATÍA(71)(Tabla N°31)**

El dolor neuropático es causado por la terapia anti mieloma (p.ej.: bortezomib, talidomida); radiculopatía por compresión directa, invasión nerviosa por proteína M y depósitos de amiloide.

La incidencia de neuropatía con bortezomib es de 30 a 40% ; grado ≥ 2 es de 12 a 18%. La neuropatía por talidomida limita el tiempo de tratamiento; la incidencia va aumentando en el tiempo desde 38% a los 6 meses a 73% al año(83). Los pacientes que suspenden bortezomib tienen una recuperación o desaparición de neuropatía en 4 meses(84).

- Prevención de polineuropatía
 - Monitoreo clínico
 - Cuestionarios de pacientes
 - Evitar usar dos drogas neurotóxicas
 - Cambios rápidos una vez detectada
- Modificaciones de dosis(Tabla 31)

Tabla N°31: Modificaciones de dosis de Bortezomib, según grado de toxicidad

Severidad de Polineuropatía	Acción
Grado 1 sin dolor	Nada
Grado 1 con dolor o Grado 2	Reducir bortezomib a 1 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3	Suspender bortezomib hasta que se resuelve la toxicidad. Cuando se resuelve, reiniciar con dosis reducida: 0.7 mg/m ² y dejar tratamiento semanal
Grado 4	Discontinuar bortezomib

➤ Manejo de la Neurotoxicidad(Tabla N°32)

Tabla N°32:

Medida	
Farmacológico	Pregabalina, gabapentina / amitriptilina, duloxetina/ tramadol, morfina, oxicodona
Vitaminas	Complejo B, magnesio, potasio, glutamina, agua tónica, acetil-L -carnitina, ácido fólico
Crema	En base a mantequilla de cacao, mentol y eucalipto

➤ **CARDIOTOXICIDAD**

Los eventos cardiovasculares son frecuentes con el uso de inhibidores de proteosomas, en especial, en pacientes previamente tratados.

El mecanismo aún no está claro, pero sería de origen multifactorial: disfunción endotelial transitoria, alteraciones en el stress oxidativo del miocito y síndrome cardiorenal: bortezomib tiene un riesgo de eventos de 17% y con carfilzomib es mucho mayor.(87)

El estudio PROTECT demostró que los eventos son más frecuentes en pacientes con péptido natriurético (PN) elevado y en aquellos que reciben carfilzomib. Estos eventos se relacionan a una disminución en SLP y SG(88). La mayoría de los eventos son transitorios y el PN regresa a valores normales en un promedio de 24,5 días desde el peak, lo que sugiere que carfilzomib produce disfunción endotelial. Los pacientes en terapia con carfilzomib tienen más terapias previas, lo cual puede predisponer a presentar más eventos.

➤ Tipo de eventos cardiovasculares con Carfilzomib(Tabla N°33)(88)

Tabla N°33. Eventos cardiovasculares con carfilzomib

Evento	Todos los Grados	Grado ≥ 3
Hipertensión	12,2%	4,3%
Insuficiencia Cardíaca	4,1%	2,5%
Cardiopatía isquémica	1,8%	0,8%

➤ Factores de Riesgo(89)

- Determinar un basal de riesgo cardiovascular incluyendo tratamiento cardiotoxicos previos (antraciclinas o radioterapia sobre tórax).
- Se desconoce si el uso previo de inhibidores de proteosomas constituye un factor de riesgo.
- El factor de riesgo más frecuente es la hipertensión arterial, que puede ocasionar por si misma insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. De acuerdo a las Guías ESH/ESC para el manejo de Hipertensión Arterial (90) o con el Modelo SCORE se puede estimar el riesgo de morir por enfermedad cardiovascular a 10 años(91). Los factores de riesgo se muestran en la Tabla N°33.
- Los pacientes deben ser educados para controlar su presión en su hogar; la determinación por Holter de PA es más compleja como rutina.
- La determinación de *hipertensión asintomática*, con daño de órganos (HMOD), predice muerte cardiovascular independiente de guías ESH/ESC y/o modelo SCORE, por lo que es fundamental diagnosticarla.

➤ Rol de biomarcadores

- No es esencial en la práctica clínica para detección precoz de cardiotoxicidad, aunque tienen un rol en pacientes que desarrollan cardiotoxicidad.

➤ Rol de imágenes

- Es fundamental para evaluar riesgo, por lo que se debe realizar en pacientes con mieloma que son candidatos a carfilzomib. Se debe realizar evaluación estructural y funcional.
- Ecocardiograma es el más indicado para monitorear la cardiotoxicidad. Una FEVI >52% en hombre y >54% en la mujer son considerados como normales(92,93). Una caída en >10% o >5% con síntomas de insuficiencia cardíaca se considera *cardiotoxicidad*. El valor de la FEVI previa a la quimioterapia (QT) es considerado un factor predictor de posterior cardiotoxicidad, sin embargo, el valor pronóstico y el tiempo de monitoreo durante el tratamiento es aún controversial.
- Prevención de cardiotoxicidad
 - Se deben usar betabloqueadores en todos los pacientes con FEVI disminuida para prevenir falla cardíaca y mortalidad. Su uso en pacientes

oncológicos en QT, con disfunción de VI asintomática, aún no está establecida(94).

- Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina(ACEi) y bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB): La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es uno de los mecanismos postulados en la cardiotoxicidad causada por QT, por lo que el uso de bloqueadores es eficaz en toxicidad inducida por antraciclinas(94,95).
- El estudio OVERCOME demostró la eficacia de combinar ACEi (enalapril y carvedilol) y betabloqueadores para prevenir cardiotoxicidad(96).
- Se deben monitorear más estrechamente pacientes que usan dosis de carfilzomib ≥ 45 mg/m² y los mayores de 75 años.

Tabla N° 34: Factores de riesgo Cardiovascular(89)

Factores de riesgo
Características demográficas y Laboratorio
Sexo: Hombres > mujeres
Edad
Tabaquismo actual o previo
Colesterol total y HDL
Hiperuricemia
Diabetes
Sobrepeso u obesidad
Historia familiar de Enfermedad Cardiovascular precoz: Hombres < 55 años y mujeres < 65 años o Hipertensión precoz
Menopausia precoz
Sedentarismo
Factores psicosociales y socioeconómicos
Frecuencia cardíaca en reposo > 80 x min
Hipertensión asintomática con daño de órganos
Rigidez arterial: Presión de pulso ≥ 60 mmHg en personas mayores
ECG LVH (Sokolow-Lyon index >35 mm, o R en aVL ≥ 11 mm Producto de duración de voltaje de Cornell > 2440mm o Cornell voltaje < 28 mm en hombre o < 20 mm en mujer

Índice masa VI : hombre > 50 g/m ² , mujer >47 g/m ² ; por BSA, peso normal VI masa/BSA g/m ² > 115 hombre y > 95 mujer
Microalbuminuria (30-300 mg/ 24h o aumento ratio albúmina–creatinina (30 – 300 mg/g; 3.4 -34 mg mg mmol -1)
Daño renal crónico moderado eGFR < 30 – 59 ml/min por 1.73 m ² (BSA) o severa < 30 ml/min
Retinopatía avanzada : hemorragias o exudados, papiledema
Insuficiencia cardíaca o renal establecida
Enfermedad cerebro vascular: accidente vascular cerebral, hemorragia cerebral o accidente isquémico transitorio
Enfermedad coronaria: infarto al miocardio, angina, revascularización miocárdica
Presencia de placa de ateroma en imagen
Insuficiencia cardíaca, incluyendo falla cardíaca con fracción de eyección conservada
Enfermedad arterial periférica
Fibrilación auricular

Tabla N°35: Evaluación de riesgo según el estadio de la hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados(89).

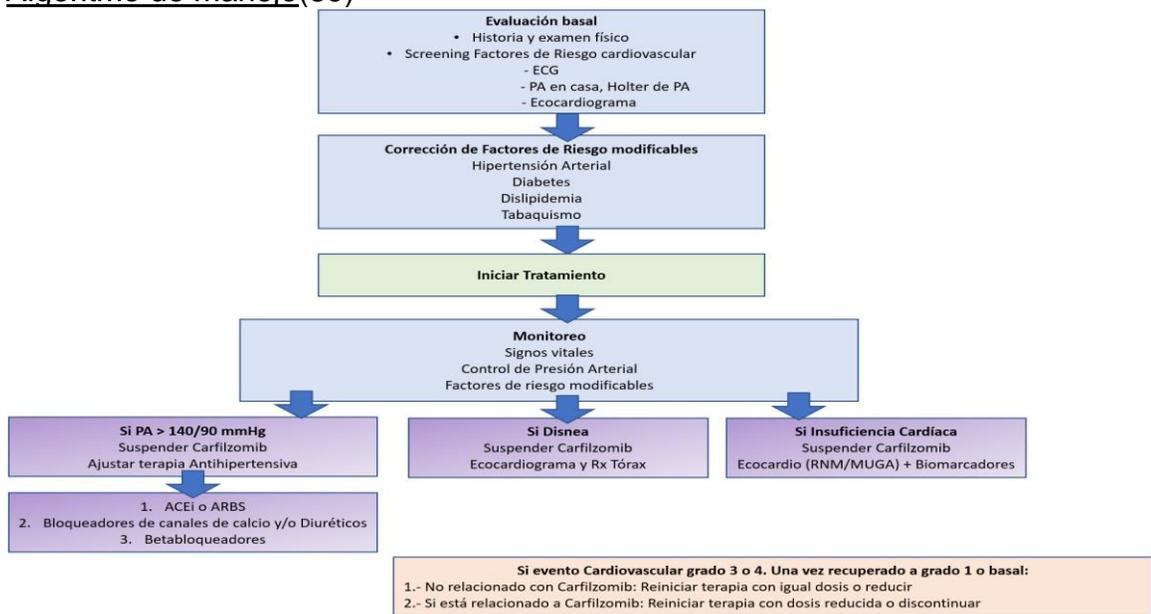
Estadio de Hipertensión Arterial	Otros Factores de riesgo (FR) o Comorbilidades	Presión Arterial (PA) (mmHg)	Grado 1 (mmHg)	Grado 2 (mmHg)	Grado 3 (mmHg)
		Sistólica 130-139 Diastólica 85-89	Sistólica 140-149 Diastólica 90 -99	Sistólica 160-179 Diastólica 100 - 109	Sistólica ≥ 180 o Diastólica ≥ 110
Estadio 1	Sin otros	Riesgo Bajo	Riesgo Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
	1 o 2 FR	Riesgo bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	Riesgo Alto
	≥3 FR	Riesgo Bajo/Moderado	Riesgo Moderado/Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto
Estadio 2	A	Riesgo Moderado/Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto/muy Alto
Estadio 3	B	Riesgo muy Alto	Riesgo muy Alto	Riesgo muy Alto	Riesgo muy Alto

Estadio 1: no complicada; Estadio 2: enfermedad asintomática; Estadio 3: enfermedad establecida. Factores de riesgo: A) hipertensión arterial con daño de órganos (HMOD); enfermedad renal crónica grado 3 o diabetes mellitus sin daño de órganos. B) enfermedad cardiovascular establecida; enfermedad renal crónica grado ≥4 o diabetes mellitus con daño de órganos.

- Recomendaciones según evaluación de riesgo(89)
 - Evaluar a todos los pacientes, candidatos y no candidatos a trasplante
 - Sin riesgo cardiovascular y presión arterial normal pueden iniciar carfilzomib de inmediato
 - Riesgo bajo – moderado, corregir factores de riesgo e hipertensión
 - Alto riesgo evaluar caso a caso el riesgo beneficio
 - Muy alto riesgo se podría evaluar otras opciones de tratamiento.

- Recomendaciones durante terapia(89)
 - Corregir factores de riesgo: tabaco, HTA, diabetes, dislipidemia, obesidad
 - Evitar sobrehidratación
 - Evaluar presencia de disnea que puede ser por sobrehidratación y puede ser la primera manifestación de falla cardíaca
 - Control de PA en domicilio, si son >135/85 mmHg en dos mediciones, carfilzomib debe suspenderse temporalmente y ajustar terapia antihipertensiva. Medicamentos más usados: ACEi y ARBs, bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores y diuréticos.
 - En pacientes con signos y síntomas de disfunción cardíaca grado ≥ 2 , carfilzomib podría ser suspendido mientras se recupera, evaluar con ECG, ecocardiografía u otras imágenes y biomarcadores (Troponinas y PN).
 - Si se producen eventos cardiovasculares grado 3/4 relacionados con carfilzomib, se debe reducir la dosis o suspender definitivamente.
 - Tromboprolifaxis es recomendada independiente del uso de carfilzomib.

➤ Algoritmo de manejo(89)



➤ RADIOTERAPIA

- Tratamiento primario de presentaciones localizadas (plasmocitomas óseos y extra-medulares)
 - Radioterapia con intención **curativa**
 - Radioterapia con intención **paliativa**
 - Paliación de dolor no controlado por QT
 - 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

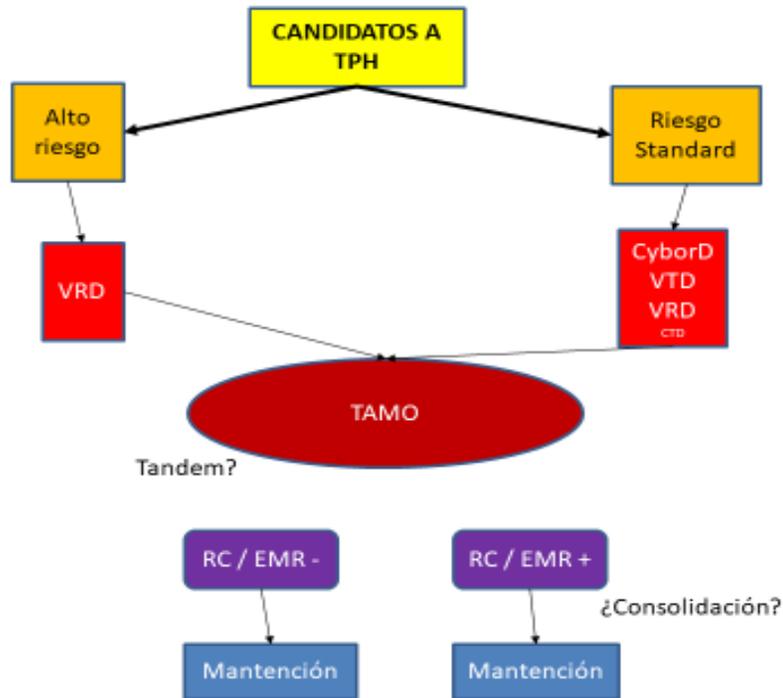
Dosis de Radioterapia: Las indicaciones definitivas las dará el Radioterapeuta

6. SEGUIMIENTO

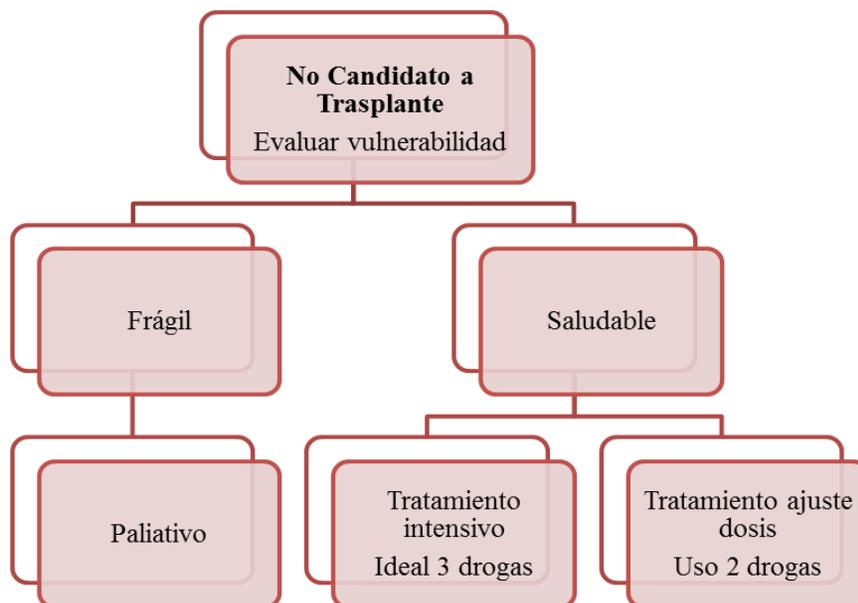
- Pacientes en tratamiento
 - Se recomienda control mensual con exámenes de laboratorio general y EFP en suero si tienen peak monoclonal al diagnóstico
 - Una vez que la EFP se normaliza, se recomienda evaluación con inmunofijación y/o cadenas livianas libres para comprobar la magnitud de la respuesta
 - Mielograma al momento de la mejor respuesta, con (*de preferencia*) citometría de flujo (ERM)
 - Pacientes con MM de cadenas livianas se recomienda control con proteinuria de 24h mensual y EFP en orina cada 2 meses. Cuando la EFP en orina y proteinuria de 24h son normales se recomienda medir inmunofijación en orina y/o cadenas livianas libres para comprobar magnitud de la respuesta
 - Pacientes con MM no secretor se recomienda seguimiento con determinación de cadenas livianas
 - Pacientes con escaso componente monoclonal en sangre, pero con predominio de enfermedad ósea, se recomienda seguimiento con determinación de cadenas livianas que tienen mejor correlación con la masa tumoral
 - Pacientes con MM de cadenas livianas con falla renal, en diálisis, se recomienda determinación de cadenas livianas

7. ALGORITMOS

A. TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE RECIÉN DIAGNOSTICADO EN < 70 AÑOS



B. TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE EN > DE 70 AÑOS



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-1873
2. SEER Cancer Stat Facts Myeloma National Cancer Institute Bethesda, MD.
3. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, Contreras C, La Roca G, Russo M, Pérez C, Lois V. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. *Rev Med Chile* 2018; 146:869-75.
4. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(4):359
5. Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer en Chile. Quinquenio 2003-2007. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.
6. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia. *Rev Med Chil* 2007;135:1111-1117.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt M, Terpos E, Kyle RA, Anderson, Durie B, San Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple Myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
8. Kyle R, Remstein E, Therneau T, Dispenzieri A, Kurtin P, Hodnefield J, Larson D, Plevak M, Jelinek D, Fonseca R, Melton L, Rajkumar V. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-90.
9. Kyle R, et al, Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018; 378:241-249.
10. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120:4292.
11. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 Jul 16,
12. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87:698.
13. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC: Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis* 2015; 45:397–406.
14. Debiec H, Hanoy M, Francois A, Guerrot D, Ferlicot S, Johanet C, Aucouturier P, Godin M, Ronco P: Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1949–1954.
15. Kumar S, Paiva B, Anderson K, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group Consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 2016; 17(8):E328-46
16. Rajkumar SV, et al. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365:474-75.
17. Caers J, Fernández de Larrea C, Leleu X, Heusschen R, et al. The changing Landscape of Smoldering Multiple Myeloma: A European Perspective. *Oncologist* 2016; 21(3):333-42

18. Dispenzieri, A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 111, 785–789 (2008).
19. Perez-Persona, E. et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 110, 2586–2592 (2007).
20. Sorning R, Klausen TW, Salomo M, Vangsted AJ, Ostergaard H, et al. Danish Myeloma Study Group. Smoldering multiple Myeloma risk factors for progression: a Danish population – based cohort study. *Eur J Haematol* 2016;97(3): 303-9.
21. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos M, González-Calle V, Kastritis E, Hajek R, Fernández De Larrea C, Morgan G, Merlini G, Goldschmidt H, Gheraldes C, Gozzetti A, Kyriakou C, Garderet L, Hansson M, Zamagni E, Fantl D, Leleu X, Kim B, Esteves G, Ludwig H, Usmani S, Min C, Qi M, Ukropec J, Weiss B, Rajkumar V, Durie B, San Miguel J. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer Journal* 2020;10:102
22. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27(4):941-6.
23. Kastritis E, Mouloupoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with Asymptomatic (Smoldering) multiple Myeloma. *Leukemia* 2014;28:2402-03.
24. Kumar SK, Callader NS, Adekola K, Anderson L, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo J, Costello C, Devarakonda S, Elsedawy N, Faiman M, Garfall A, Godby K, et al. Multiple Myeloma Versión 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. October 27, 2021
25. Andrew Chantry. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *British Journal of Haematology* 2017;178: 380 -393.a
26. Pianko MJ, Terpos E, Whole-body low-doses computer tomography and advance imaging technique for myeloma multiple bone disease. *Clin Cancer Res.* 2014 Dec 1;20(23):5888-97.
27. Abutalib SA, Landgren O. Updated International Myeloma Working Group Criteria: Diagnostic Challenges. *The Asco Post.* 2018; april.
28. 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;36:842-54.
29. 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.
30. Palumbo A, Avert-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst H, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33(26):2863-69.
31. Go RS, Rajkumar V. How I treat monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131(2):163-173.
32. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget.* 2017;9(2):2344-56.
33. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, Drayson MT, Dispenzieri A, Leung N; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013; 122: 3583–90. 2013

34. Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88:1135.
35. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, de la Rubia J, de Arriba F, Lopez Corral L, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for High risk smoldering Multiple Myeloma. *NEJM* 2013; 309:438-47
36. Lonial, S. et al. E3A06: Randomized phase III trial of lenalidomide versus observation alone in patients with asymptomatic high-risk smoldering multiple myeloma. *JCO* 2019; 37:8001 (2019).
37. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014; 28: 1122-8. doi: 10.1038/leu.2013.313. Epub 2013 Oct 25.
38. Shah Ua, Mailankoby S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma *BMJ* 2020; 21: 370:m3176. doi: 10.1136/bmj.m3176.
39. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U, on behalf of the EHA Guidelines Committee* and ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32(3): 309-21.
40. 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;12:431-40.
41. Kaiser MF, Hall A, Walker K, De Tute R, et al. Depth of response and minimal residual disease status in ultra high-risk multiple myeloma and plasma cell leucemia treated with daratumumab, bortezomib, lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (Dara-CVRd): Results of the UK optimun/MUKnine trial. *JCO* 2021;39(15).
42. Gay F, Cerrato C, Petrucci Zambello R, Gamberi B, Ballanti S, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: Results from FORTE trial. *JCO* 2021; 37(15).
43. Kumar S, Jacobus S, Cohen A, Weiss M, Callander NS, Singh A, et al. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial. *JCO* 2021; 38(18).
44. Hari P, Pasquini M, Stadtmauer E, et al. Long term follow up of BMT CTN 0702 (Stamina) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple Myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2020; 38(Suppl15): 8506
45. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic Stem Cell Transplantation (ASCT) Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone, with or without bortezomib- lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed Multiple Myeloma (EMN02/H095): a multicenter, randomized, open label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020; 7:e456- e468Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/H095 MM Trial). *Blood* 2016 128:673.
46. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, et al. daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomized, open – label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021(11):1582-96.
47. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open –label, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10218):132-141. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
48. Frampton JE. Isatuximab: A Review of its use in Multiple Myeloma. *Target Oncol* 2021;16(5):675-86. Doi:10.1007/s11523-021-00827-0.
49. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Reviews* 2013; 27:133-142.

50. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-51.
51. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Fancon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125(13): 2068-74.
52. Yong K, Camilleri M, Wilson W, RK, Streetly MJ, et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KcD) consolidation with K maintenance in transplant-eligible, newly diagnosed (NDTE) multiple Myeloma (MM). *JCO* 2021;39(15).
53. Jackson G, Davis F, Pawlyn C, Cairns D, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Oncology* 2018; 20(1):57-73.
54. Costa L, Chhabra S, Godby KN, Medvedova E, Cornell RF, Hall A, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (Dara-KRd) Induction, Autologous Transplantation and Post – Transplant, Response-Adapted, Measurable Residual Disease (MRD)-Based Dara-Krd Consolidation in patients newly diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood* 2019;134(Supple1):860.
55. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, et al. Anti BCMA CAR T- Cell Therapy bb2121 in relapsed or Refractory Multiple Myeloma . *NEJM* 2019;280:1726-37. Doi:10.1056/NEJMoa1817226.
56. Munshi N, Anderson L, Shah N, Jagannath S, Berdeja J, Lonial S. Idecabtagene vicleuceel (ide-cel;bb2121=, a BCMA-targeted CAR T cell therapy, in patients with relapsed refractory multiple myeloma(RRMM): Initial KarMMa results. *JCO* 2020;38(15).
57. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Singh I, Zudaire E, et al. Update of CARTITUDE-1: Anphase Ib/II study of JNJ-4528, a B cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy, in relapsed / refractory multiple myeloma. *JCO* 2020;38(15).
58. Lee D, Santomasso B, Locke F, Komanduri K, Grupp S, Neelapu S, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with immune effector cells. *Transplantation and elular Therapy* 2019; 25(4):625-38.
59. Cohen A, Trudel S, Lonial S, Libby EN, Lee HC, Besemer B, et al. DREAMM-2: Single -agent belantamab mafodotin (GSK2857916) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and high risk (HR) cytogenetics. *JCO* 2020;38(15).
60. Usmani SZ, Garfall AL, J van de Donk N, Nahi H, San Miguel J, Oriol A, et al. Teclistamab, a B cell maturation antigen x CD3 biespecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single arm, phase 1 study. *The Lancet* 2021; 398(10301):665-74.
61. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, Mikhael J, Kuderer NM, Calverley DC, Keller J, Thomas T, Carson KR, Gage BF. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol* 2019; 94:1176- 1184.
62. Li A, Wu Q, Luo S, Warnik G, et al. Derivation and validation of a risk assessment model for immunomodulatory drug-associated Thrombosis among patients with multiple mieloma. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:840-47.
63. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21-33.
64. Van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264(1):108-111.
65. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: from biology findings to treatment approaches . *Blood* 2019.

66. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2347-2357.
67. Raje N, Vescio R, Montgomery CW, et al. Bone Marker-Directed Dosing of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Multiple Myeloma: Results of the Z-MARK Study. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1378-1384
68. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):973-82
69. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1221-1228.
70. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-381.
71. Qureshi A, Tariq MJ, Shah Z, Zar MA, Aslam S, et al. Evidence-based supportive care in multiple mieloma. *J of Community Hospital Internal medicine Perspectives*. 2020;10(4):313-317
72. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018. *J National Compr Cancer Network*. 2018;16(1):11–20.
73. Khan O, Brinjikji W, Kallmes DF. Vertebral augmentation in patients with multiple myeloma: a pooled analysis of published case series. *Am J Neuroradiol*.
74. 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.
75. Sorig R, Klausen TW, Salomo M, et al. Risk factors for blood stream infections in multiple myeloma: A population-based study of 1154 patients in Denmark. *Eur J Haematol*. 2018;101:21–27.
76. Yanik GA, Magenau JM, Goldstein SC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in recipients of autologous hematopoietic stem cell transplantation: a 10-year cohort study. *Am Soc Hematol*. 59:10, 2465–2469, doi: 10.1080/10428194.2018.1429605
77. Antibiotic therapy in preventing early infection in patients with multiple myeloma who are receiving chemotherapy.
78. Leng S, Lentzsch S, Shen Y, et al. Use and impact of herpes zoster prophylaxis in myeloma patients treated with proteasome inhibitors. *Leuk Lymphoma*. vol. 59,10 (2018): 2465–2469. doi:10.1080/10428194.2018.1429605.
79. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319–1331.
80. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S83–S94.
81. 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.
82. 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:S9-56.

83. Mileschkin L, Stark R, Day B, et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J clin oncol.* 2006;24 (27):4507–14.
84. Richardson Paul G, Sonneveld P, Schuster Michael W, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.* 2009;144 (6):895–903.
85. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralt S, Ferman J, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *JCO* 2010;28(33):4976-84.
86. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *JCO* 2016;34(13):1544-1557.
87. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016
88. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2019;37:1946-55.
89. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, Larocca A, Offidani M, Zweegman S, Terpos E, Goldschmidt H, Cavo M, Ludwig H, Driessen C, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib. A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *Journal of Internal Medicine* 2019;63–74.
90. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
91. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
92. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med* 2016; 17: e35–44.
93. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1– 39 e14.
94. Cadeddu C, Mercurio V, Spallarossa P et al. Preventing antineoplastic drug-related cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2016; 17: S64–75.
95. Boucek RJ, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2003; 3: 319–30.
96. Bosch X, Rovira M, Sitges M et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME Trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2355–62.