



Guías Prácticas Clínicas PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2019

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



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 octubre de 2018.

Conflicto 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. Camila Peña Ojeda

Dra. María de los Ángeles Rodríguez Siclari

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

Dra. Carmen Cao Pochintesta

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

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

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen 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 instituciones de salud.

OBJETIVOS

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

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Mieloma Múltiple, basadas en la mejor evidencia científica disponible y 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.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



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 CLASIFICACION PRONÓSTICA

4.- CRITERIOS DE RESPUESTA

5.- TRATAMIENTO

- Manejo de gammapatía de significado incierto (MGUS)
- Manejo de gammapatía de significado renal (GMSR)
- Manejo de Mieloma asintomático (Smoldering Mieloma)
- Manejo Mieloma sintomático en candidatos y no candidatos a trasplante
- Manejo de pacientes en recaída y refractarios
- Manejo de Mieloma e insuficiencia Renal
- 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 de clonal de células plasmáticas, que producen un único tipo de cadena liviana y/o pesada de inmunoglobulina.

Generalmente aquí se agrupan varias entidades:

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Gammapatía monoclonal de significado renal
- Mieloma Múltiple
 - Smoldering
 - Sintomático
- Leucemia de células plasmáticas
- POEMS
- Plasmocitomas
 - Solitario
 - Óseo
 - Extramedular
 - Múltiples
 - Óseo
 - Extramedular
- Amiloidosis Primaria (AL)

La presente guía está enfocada en los primeros:

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).

Su incidencia a nivel mundial está reportada en 1% de todos los cánceres y en 13% de los cánceres hematológicos. La edad media de presentación es de 62 años en hombres y 61 años en mujeres; en Chile se estima en 65 años (2).

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

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



La tendencia es a aumentar la incidencia y a lograr una disminución de la mortalidad. (Tabla N°1) (3,4)

Tabla N°1: Incidencia de Mieloma en USA período 2015 y 2016

	Nuevos casos estimados			Muertes estimadas		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
2015	26,850	14,090	12,240	11,240	6,240	5,000
2016	30,330	17,900	12,430	12,650	6,430	6,220

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 (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

En Chile se ha reportado un aumento de la incidencia de algunos tipos de cáncer; en este grupo está el MM y los Linfomas No Hodgkin. Por tratarse de neoplasias de adultos y en especial de adultos mayores, la incidencia y prevalencia va aumentando con la edad.

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

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



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 MGUS, MIELOMA ASINTOMÁTICO (SMOLDERING) Y SINTOMÁTICO

	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
% Células plasmáticas en Médula ósea	< 10% Y	10 – 60% Y	> 10% Y
Eventos Clínicos de Mieloma (CRAB)	Ausentes	Ausentes	Presentes

Rajkumar SV. Lancet Oncology 2014

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

El MGUS es un estado premaligno con una incidencia baja (3 - 4% 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.

En general se clasifica en MGUS “IgM” y “no IgM”. No requiere tratamiento, pero sí seguimiento, por demostrar una progresión de IgM del 2%/año en los 10 primeros años y luego del 1%/año; y en los pacientes “no IgM” del 1%/año constante (8). Teniendo en cuenta la célula de origen en el MGUS, la IgM progresa principalmente en linfomas y la “no IgM” (IgA, IgG, IgD, IgE) a MM o plasmocitomas. Ambas pueden progresar a amiloidosis primaria (AL).

Tabla N°4: Tipos de paraproteínas en MGUS

Paraproteína en GMSI	%
IgG	70%
IgM	15%
IgA	12%
Biclonal	3%
Cadena liviana	Muy infrecuente

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Tabla Nº5: Criterios diagnósticos de 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, hipertrichosis, 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 MGUS

- ❖ 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)
- ❖ $\geq 95\%$ de células plasmáticas circulantes (citometría de flujo)

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

La GMSR es una entidad recientemente definida (9); forma parte de las gammapatías monoclonales de significado clínico (10), y representa un grupo de patologías renales causadas por una paraproteína (inmunoglobulina monoclonal) secretada por un clon de linfocitos B maduros o células plasmáticas (9,11). 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 el MGUS, 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. (12,13)



Tabla Nº 6: Clasificación GMSR basada en IMWG 2016

Mecanismo de daño directo	Alteración glomerular	Depósitos organizados	Fibrilares	Amiloidosis AL
				GN fibrilar
			Microtubulares	Glomerulopatía inmunitarioide
				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 es fundamental. Esta biopsia debe ser revisada por un 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.
 - Como en cualquier gammapatía monoclonal descartar el compromiso sistémico: cardíaco, sistema nervioso periférico y cutáneo.
 - Realizar punción aspirativa y/o punción biopsica 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 (7)

Es la condición intermedia entre MGUS 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 (7)

Criterios Diagnósticos de Mieloma Asintomático (Smoldering): Deben estar ambos criterios
Proteína monoclonal en el suero I gG o IgA > 30 g/L
Proteína monoclonal en orina \geq 500 mg/24 horas
Infiltración de MO por células plasmáticas clonales entre 10% a 60%
Ausencia de eventos que definan Mieloma (CRAB) o amiloidosis

Constituyen un grupo heterogéneo, que requiere la identificación de los pacientes de mayor riesgo, quienes podrían beneficiarse de un inicio precoz de la terapia. Existen otros grupos:

- bajo riesgo, con características de MGUS
- grupo que evoluciona como verdadero "smoldering"
- dos grupos más que tienen un mayor riesgo de progresión (14,15)

GRUPO DE ALTO RIESGO:

MODELOS DE RIESGO DE TRANSFORMACIÓN: Existen varios, pero los más usados son los de Clínica Mayo y Grupo Español. (Tabla N° 8)

MODELOS DE RIESGO DE TRANSFORMACIÓN DE MIELOMA ASINTOMÁTICO Identificación de Smoldering Mieloma de alto riesgo

CLÍNICA MAYO	\geq 10% de plasmocitos clonales en médula ósea Y \geq 30 g/dL de proteína M en el suero Y Relación de Cadenas Ligeras libres en suero > 0.125 o < 8
GRUPO ESPAÑOL	\geq 95% de células plasmáticas clonales Y > 25% de disminución de una o ambas inmunoglobulinas no comprometidas (inmunoparesia)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



El Grupo Danés reporta que un componente monoclonal ≥ 30 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. (16)

Otros criterios de alto riesgo:

- ❖ Aumento de paraproteína durante el seguimiento
- ❖ Infiltración difusa de médula ósea en Resonancia Nuclear Magnética
- ❖ Presencia de células plasmáticas circulantes
- ❖ Alto riesgo citogenético (deleción 17p, t 4;14), amp C1q21
- ❖ Hiperdiploidías o trisomías

GRUPO DE MUY ALTO RIESGO: se considera actualmente como **mieloma sintomático** y se debe tratar (14,15)

Infiltración por células plasmáticas > 60%: Un estudio de 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. (15)

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 (17)

RNM de cuerpo entero con 2 o más lesiones: 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. (13). 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.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



D.-Criterios diagnósticos de Mieloma Múltiple por IMWG (Tabla N° 9) (7)

Tabla N°9:

DIAGNÓSTICO DE MIELOMA SINTOMÁTICO
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
Y
Uno o más de los siguientes eventos que definan mieloma
Compromiso de órganos que pueda ser atribuido a la proliferación de células plasmáticas
- Hipercalcemia son 1 mg/dL del valor máximo normal o > 11.5 mg/dL
- Insuficiencia renal: Creatinina > 2 mg/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
Biomarcadores de malignidad: 1 o más
- Células plasmáticas clonales en MO $\geq 60\%$ (por citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia)
- Razón de Cadenas Ligeras comprometida/ no comprometida ≥ 100 y cadena Ligeras comprometida > 100 mg/L
- Más de 1 lesión focal en Resonancia Nuclear Magnética. (Mayor de 5mm)

Se recomienda realizar los siguientes tests diagnósticos: (19)

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 (20, 21, 22):*

- ✓ 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 de 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.
- ✓ PET/CT útil en la detección de enfermedad extramedular.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



- ✓ 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.
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 sirve para seguimiento. RNM es “gold” estándar para la evaluación de compresión medular.

- ✓ 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. (22)

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: Punción biopsica 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 (citometria 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



3.- ETAPIFICACIÓN y CLASIFICACION PRONÓSTICA

El sistema propuesto por Durie y Salmon en 1975, fue reemplazado por el Sistema de Etapificación Internacional (ISS) (23, 24). En la actualidad se propone el ISS revisado (R-ISS) que incluye el riesgo citogenético y los niveles de LDH.

Tabla Nº10: Clasificación de riesgo Internacional ISS (24)

SISTEMA DE ETAPIFICACIÓN INTERNACIONAL DE MM (ISS)

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 ○ $\beta 2$ microglobulina 3,5 a 5,4 mg/L
III	$\beta 2$ microglobulina $\geq 5,5$ mg/L

Tabla Nº11: Clasificación de Riesgo ISS-revisado (25)

MODELO ISS Revisado

ISS-R 1	ISS I y Citogenética favorable y LDH normal
ISS-R 2	El resto
ISS-R 3	ISS III y (Citogenética de alto riesgo o LDH elevada)

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

Palumbo et al JCO 2015 ; 33(26): 2863-69



Tabla Nº12: Factores pronósticos en Mieloma Múltiple. (26)

FACTORES PRONÓSTICOS	
Biología Tumoral	Ploidías y del cromosoma 13 en cariograma FISH del 17p, t(14;16), t(14;20), t(4;14), t(11;14), t(6;14), amplificación C1q21/delección C1p3 LDH Presentación como Leucemia células plasmáticas
Masa Tumoral	Etapa en Clasificación de Durie Salmon ISS y ISS-R Enfermedad extramedular
Características del Paciente	ECOG Edad Función renal
Respuesta a la inducción	Es un factor pronóstico retrospectivo

Perfil de expresión genética e Índice de proliferación celular no están disponibles

La edad como factor pronóstico: Se ha visto que a mayor edad al diagnóstico existe menor porcentaje de enfermedad agresiva. (27)



4.- CRITERIOS DE RESPUESTA

Criterios de respuesta al tratamiento actualizados por el IMWG (19):

- **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, con EFP normal ○ \downarrow del componente M $\geq 90\%$ en suero y \downarrow a < 100 mg en orina de 24 hrs.
- **Respuesta parcial (RP):**
Disminución del componente M $\geq 50\%$ en suero y proteinuria 24 hr < 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:**
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:**
No cumple las definiciones anteriores ni de enfermedad progresiva.
- **Enfermedad progresiva:** requiere uno o más de lo siguiente:
 - Aumento de $\geq 25\%$ desde el valor inicial del componente M en suero u orina. El \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.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



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

Enfermedad residual mínima: Criterios de respuesta IMWG 2016

Subcategoría de respuesta		Criterio de respuesta
Criterio de ERM negativa IMWG	Respuesta sostenida ERM negativa	ERM negativa en médula (Next generation flow-NGF) citometría 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)
	ERM negativa por citometría de flujo	Ausencia de células plasmáticas clonales aberrantes por citometría (next generation flow) en aspirado de médula usando el 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
	Imágenes y ERM negativa	ERM definida por citometría de NGF o NGS plus. Desaparición de todas las áreas de aumento de captación del trazador encontradas inicialmente o en un PETCT precedente o disminución menor a la captación SUV del pool sanguíneo mediastinal o menor que la del tejido normal circundante

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



5.- TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento:

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

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

“La respuesta al primer tratamiento siempre será la más prolongada que se obtendrá, por lo que se debe intentar usar siempre la mejor terapia disponible”.

A.- MANEJO DE MGUS: (28)

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 (29) 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 (AcMo 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 (30,31), similar a un riñón de MM.



C.- MANEJO DE MIELOMA ASINTOMÁTICO (SMOLDERING)

En general 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) (28,32)

Estudio randomizado fase III en Mieloma asintomático de alto riesgo recomienda, según criterios de Clínica Mayo y Grupo español:

Inducción:

- Lenalidomida 25 mg/día por 21 días + Dexametasona 20 mg/día los días 1 al 4 y 12 al 15. Días 9 ciclos cada 28 días

Mantención:

- Lenalidomida 10 mg/día por 21 días. Dexametasona en dosis bajas se agrega al momento de la progresión biológica
- **Muy alto Riesgo:** Tratamiento como MM sintomático (15% del grupo)(28)

D.- MANEJO DE MIELOMA SINTOMÁTICO

I.- PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE (TPH)

El tratamiento estándar para estos pacientes es:

1. Quimioterapia de inducción con 3 drogas (inmunomodulador, inhibidor de proteasomas y corticoides)
2. Quimioterapia de altas dosis y rescate con trasplante autólogo (TPHa)
3. Mantención con lenalidomida

La indicación de trasplante es para pacientes < 65a. o > 65a. si tienen buen performance status(PS). Aproximadamente el 35% de los pacientes son < 65 años.

1.- QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN: (33)

- Considerar condición del paciente
- Preferir asociación de 3 drogas
- La combinación ideal: inmunomodulador (**talidomida o lenalidomida**), inhibidor de proteasomas (**bortezomib**) y corticoides (**dexametasona**)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



- 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, ya que disminuye el riesgo de neuropatía periférica. (34)
- 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**.
- Se han demostrado ventajas terapéuticas con **bortezomib** en pacientes con t (4;14) y posiblemente con del 17p+.
- Por sus efectos teratogénicos, la **talidomida y análogos** deben indicarse bajo medidas de anticoncepción efectivas.
- Profilaxis antiherpética en pacientes con bortezomib y daratumumab. (33)
- 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 3.2018 (Tabla N° 13) (33)

Tabla N°13:

Terapias de Elección
✓ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (Categoría 1)
✓ Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (Categoría 2 A)
Otras terapias recomendadas
✓ Bortezomib, doxorubicina, dexametasona (Categoría 1)
✓ Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (Categoría 2 A)
✓ Ixazomib, lenalidomida, dexametasona (Categoría 2 B)
Terapias recomendadas en ciertas condiciones
✓ Bortezomib, dexametasona (Categoría 1)
✓ Bortezomib, talidomida, dexametasona (Categoría 1)
✓ Lenalidomida, dexametasona (Categoría 1)
✓ Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido, Bortezomib (VTD-PACE)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (Tabla N°14) (35)

Tabla N° 14

El régimen más recomendable es VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona)
PAC o VCD pueden ser alternativas con resultados inferiores a VTD
El régimen VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona) es una opción a valorar considerando el estudio GEM2012MENOS65 y otros estudios internacionales (Indicación no aprobada)
En insuficiencia renal se recomienda VD, VTD o PAD
Evitar el uso de melfalán en dosis que puedan perjudicar la recolección de precursores hematopoyéticos
Control estricto de la neuropatía periférica
El bortezomib se debe administrar por vía subcutánea

En varios países (incluso Chile), pocos pacientes tienen acceso a terapias de alto costo y las más utilizadas son:

- ❖ Ciclofosfamida, Talidomida, dexametasona (36)
- ❖ Melfalán, Prednisona, Talidomida (37)
- ❖ Melfalán, Prednisona (37)
- ❖ Melfalán, Talidomida, dexametasona (38)

En los pacientes que tienen mejor acceso las terapias más utilizadas son:

- ❖ Ciclofosfamida, Bortezomib, Dexametasona (CyBorD)
- ❖ Bortezomib, Talidomida, Dexametasona (VTD)
- ❖ Lenalidomida, Dexametasona

SE RECOMIENDA:

- EVALUAR RESPUESTA luego del 4° ciclo (8, 14, 18). Según esto se define si se realizará TPHa con dosis altas de Melfalán (200 mg/m²). Recomendación 1.
- No administrar más de 4 ciclos, especialmente si el esquema inicial es Lenalidomida, Dexametasona.
- Si no se puede realizar TPHa continuar con terapia hasta obtener la mejor respuesta; luego de la mejor respuesta pasar a mantención.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Trasplante Autólogo de Médula ósea (TAMO): Se discute en la guía Sochiem : Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ROL DE CONSOLIDACIONES O SEGUNDO TRASPLANTE POST TRASPLANTE AUTÓLOGO

- ✓ Tratamiento de corta duración
- ✓ Intenta mejorar y profundizar la respuesta post trasplante
- ✓ Se inicia a los 100 días post TPHa

En la era de **inducción** con nuevos agentes (inmunomoduladores de 2ª generación e inhibidores de proteosomas) no se ha demostrado mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes post TPHa con el uso de 4 consolidaciones con VRD o un 2º TPHa, vs. uso de lenalidomida de mantención (StaMINA). (39)

Sin embargo, el estudio EMN02 (40) que incluía pacientes tratados con bortezomib, melfalán y prednisona que fueron sometidos a TPH doble o simple, mostró que era mejor el doble TPHa (SLP no alcanzada con el doble TPHa y 45 meses en el simple TPHa). LA SLP a 3 años fue del 73% vs. 60%.

Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (35)

Los resultados son contradictorios, por lo que el tratamiento de consolidación post trasplante no se debe recomendar.

Indicación individualizada en pacientes que no alcancen RC o persista EMR detectable por citometría de flujo: Se pueden utilizar 2 a 3 ciclos similares a la inducción, como VTD o VRD (CIII).

II.- PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE

Terapias con 3 drogas se proponen para pacientes en buen estado general y con dos drogas para pacientes vulnerables. (41)

Recomendaciones de NCCN versión 3.2018 (Tabla Nº15) (33)

Tabla Nº15:

Esquemas de Elección
✓ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (Categoría 1)
✓ Lenalidomida, dexametasona en dosis bajas (Categoría 1) hasta progresión (33). Lenalidomida en dosis bajas muestra mejor supervivencia en > 65 años (34)
Otros Esquemas Recomendados
✓ Carfilzomib, Lenalidomida, dexametasona (Categoría 2 A)
✓ Carfilzomib, Ciclofosfamida, dexametasona (Categoría 2 A)
✓ Ixazomib, Lenalidomida, dexametasona (Categoría 2 A)
Útil en algunas condiciones
✓ Bortezomib, dexametasona

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 Tabla N° 16 (35)

Tabla N°16:

Esquemas basados en Bortezomib
<ul style="list-style-type: none">✓ VMP: Bortezomib, melfalán, prednisona○ Administrar bortezomib por vía subcutánea○ Vigilar neuropatía en forma estricta
<ul style="list-style-type: none">✓ El esquema Vista Clásico incluye:<ul style="list-style-type: none">○ 4 ciclos de inducción con administración de bortezomib bisemanal y○ 5 ciclos de mantenimiento con bortezomib semanal
<ul style="list-style-type: none">✓ Se recomiendan las dosis semanales en pacientes mayores o con presencia de neuropatía periférica (NPP)
<ul style="list-style-type: none">✓ Se recomienda usar este esquema completo en pacientes que iniciaron bortezomib /dexametasona por insuficiencia renal
<ul style="list-style-type: none">✓ No administrar melfalán por más de 9 ciclos
<ul style="list-style-type: none">✓ Se puede cambiar el melfalán por ciclofosfamida en pacientes con citopenias (< 1.000 neutrófilos o < 75.000 plaquetas)○ Dosis recomendada 50 mg v.o. cada 24 a 48 h
Esquemas basados en Lenalidomida
<ul style="list-style-type: none">✓ Lenalidomida, dexametasona (Rd o Lendex) continuo (fue superior a Rd-18 y MPT (estudio FIRST) y está aprobado en 1ª línea en este grupo de pacientes
<ul style="list-style-type: none">✓ MPR-R en mantenimiento, superior a MP y MPR (estudio MM-015). La indicación está aprobada, pero se observó un aumento de segundas neoplasias, por lo que no se recomienda esta combinación
<ul style="list-style-type: none">✓ VMP 9 ciclos (1+8) y 9 ciclos de Lendex, buenos resultados (Ensayo GEM2010MAS65), por lo que es una opción valorable
<ul style="list-style-type: none">✓ VRd: Bortezomib, lenalidomida, dexametasona en dosis bajas, fue superior a Rd (indicación no aprobada)
Esquemas basados en Talidomida
<ul style="list-style-type: none">✓ MPT: Melfalán, prednisona, talidomida<ul style="list-style-type: none">○ No se recomienda dosis de talidomida > 100 mg/día v.o.○ Se puede administrar ciclofosfamida en lugar de melfalán v.o.
<ul style="list-style-type: none">✓ CTDa : Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona a dosis atenuada, es una alternativa equivalente a MPT<ul style="list-style-type: none">○ Se prefiere su uso si existen citopenias
Otros
<ul style="list-style-type: none">✓ Bendamustina/prednisona aprobado para pacientes que no pueden usar bortezomib o talidomida por neuropatía periférica (NPP)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Al igual que en los candidatos a TPHa, en varios países (incluyendo CHILE) pocos pacientes tienen acceso a terapias de alto costo. Otras terapias que se utilizan son:

- ✓ Ciclofosfamida, talidomida, dexametasona (36)
- ✓ Melfalán, prednisona, talidomida (37)
- ✓ Melfalán, prednisona (37)
- ✓ Melfalán, talidomida, dexametasona (38)

En los pacientes con mejor acceso a drogas se utiliza: lenalidomida, dexametasona (42, 43), CyborD y asociaciones de bortezomib.

Factores de riesgo a considerar en pacientes > de 65 años (Tabla N°17):

- 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. (41)
- Se recomienda reducir dosis en pacientes (mínimo) con un factor de riesgo: edad > 75 años, comorbilidad, fragilidad o discapacidad. (43,44, 45)

Tabla N°17:

Factores de Riesgo	Definición
Comorbilidad	Presencia de 2 o más patologías asociadas
Fragilidad	Presencia de 3 o más condiciones de fragilidad: <ul style="list-style-type: none">- Debilidad- Baja de peso- Baja actividad física- Baja resistencia- Baja velocidad de marcha
Discapacidad	Limitaciones para llevar a cabo actividades de la vida diaria o dependencia por deficiencia física o mental

Palumbo propone una evaluación geriátrica completa previa al inicio de tratamiento en pacientes no candidatos a TPHa, con el fin de ajustar las dosis. (46)

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



Paciente Saludable (FIT): score aditivo 0.

Dosis completa:

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

Paciente no saludable (UNFIT): score aditivo 1.

Dosis reducida:

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

Paciente Frágil: score aditivo ≥ 2.

- Mayor reducción de dosis: Lenalidomida 10 mg v.o./día / Bortezomib 1.3 mg/m² s.c. días 1º y 15º
- Dexametasona 10 mg v.o. semanal/Ciclofosfamida 50 mg v.o./día semanal o día por medio.

Escala de fragilidad de Edmonton (evaluación geriátrica)

ESCALA DE FRAGILIDAD DE EDMONTON					
DOMINIO	ITEM	0 PUNTO	1 PUNTO	2 PUNTO	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	

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
 Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



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 predibujado es un reloj.
- Ubique los números correctamente.
- Marque las diez y diez con agujas.
- Otros ajustes de dosis sugeridos según vulnerabilidad.

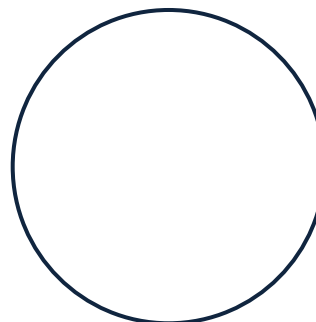


Tabla N°18: Ajuste de dosis según vulnerabilidad

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

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



MANTENIMIENTO

Las recomendaciones son más claras en pacientes post TPHa, que en el grupo no sometido a trasplante.

- **LENALIDOMIDA:**

Recomendaciones NCCN versión 3.2018 (33)

Esquema de elección
<p>Lenalidomida hasta progresión: Un meta-análisis de 1208 pacientes demostró mejoría de SLP (52.8 vs. 23.5 meses) al usar lenalidomida vs. placebo u observación y la SG (OS) a 7 años fue del 62% vs. 52%. En pacientes de alto riesgo citogenético con ISSIII se observa que lenalidomida tiene beneficio en la SLP, pero no en la SG (47)</p>
<p>Se describe riesgo de segundas neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Especialmente en pacientes que han recibido previamente melfalán, hecho que se debe explicar al paciente.○ Se describen en 5,3% las neoplasias hematológicas y en 5,8% los tumores sólidos (48).○ En el estudio FIRST, donde no se usa melfalán previamente, la incidencia de segundas neoplasias es menor.○ Sin embargo, el beneficio del mantenimiento en SG es mayor que el riesgo de segundas neoplasias y toxicidades. (49)

Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (35)

- ✓ Uso aprobado a dosis bajas post TPHa
- ✓ El beneficio de este tratamiento es mayor en pacientes con riesgo citogenético bajo y/o con estadios **ISS I o II**.
- ✓ En los pacientes con **ISSIII** y/o riesgo citogenético alto no se observó aumento de la SG, hecho por el cual se debe individualizar esta indicación.(C III)
- ✓ Mantenimiento hasta progresión de la enfermedad (PE) o intolerancia al tratamiento.
- ✓ En los pacientes no candidatos a TPHa, su uso está aprobado en el contexto de esquemas de tratamiento continuado (LenDex continuo, estudio FIRST o MPR-R).
- ✓ Los resultados del ensayo GEM2010MAS65 apoyan su uso luego de VMP.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



○ **BORTEZOMIB:**

Recomendaciones NCCN versión 3.2018 (33)

Otras terapias

El estudio HOVON (bortezomib post TPHA) se asocia a mejoría de tasa de respuesta global (TRG) (ORR):

- Estudio fase III multicéntrico con consolidación de bortezomib después de TPHA mejora la SLP sólo en pacientes que no alcanzan muy buena respuesta parcial (MBRP)(VGPR), pero no en los que logran mejores respuestas.
- Estudio fase III UPFRONT, en curso, demuestra que en pacientes con tratamientos previos basados en bortezomib, todas las respuestas mejoran sin aumentar la incidencia de neuropatías. (50)

Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (35)

- Puede ser útil en pacientes de alto riesgo citogenético: con del17p+ y t(4;14)
- En mantenimiento se indica cada 15 días (HOVON: pacientes post TPHA) o 1 ciclo de 4 dosis semanales cada 3 meses (GEM2005MAS65 en no candidatos a TPHA)
- La duración del mantenimiento es clara: HOVON 24 meses, GEM: 12 pulsos en 3 años

○ **TALIDOMIDA:**

Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (35)

Otras terapias

- En dosis bajas (50 mg/día/v.o.), sobre todo asociada a dosis bajas de prednisona v.o., es útil en el mantenimiento de pacientes que han respondido a un tratamiento inicial con TPHA y que no hayan alcanzado una MBRP (A; 1).
- La duración del mantenimiento se desconoce.
- Es efectiva en disminuir el riesgo de recaída o muerte en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (determinada por FISH).
- Es una opción en pacientes post TPHA o con terapia convencional(51).
- Según guías de IMWG, talidomida v.o. puede ser dada a la mínima dosis efectiva (50 mg) para reducir EA por un período de 1 año. Se debe indicar si no se cuenta con otras drogas.
- En pacientes de alto riesgo selecciona clones.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



II.- MANEJO MIELOMA EN RECAÍDA Y REFRACTARIO

La IMWG considera:(19)

Recaída:

- 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 significativa recaída bioquímica:
 - ✓ 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 2mg/dl
 - ✓ Hiperviscosidad que requiere manejo terapéutico

Recaída Bioquímica Significativa en paciente sin recaída clínica:

- Componente M elevado 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 ≥ 500 mg/24 horas
- Aumento de la CL comprometida FLC ≥ 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.

Deben separarse en **Refractariedad Primaria Progresiva o No Progresiva.**

El **pronóstico** de los pacientes refractarios a bortezomib o lenalidomida es malo: con SG de 9 m y 5 m respectivamente.

Pero se han abierto nuevas posibilidades, y en la actualidad contamos por lo menos con 5 tipos de drogas: alquilantes, corticoides, inmunomoduladores, inhibidores de proteasoma y anticuerpos monoclonales.

El Mieloma Múltiple se ha transformado en una enfermedad crónica y su tratamiento se hace cada vez más complejo, especialmente considerando que en cada recaída el tiempo de respuesta es menor, lo que obliga a obtener el mejor uso posible de cada droga y combinaciones. (52,53)

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 en su conjunto es factor determinante al elegir un determinado tratamiento. En pacientes de edad avanzada, frágiles hay que ser realista y priorizar la calidad de vida. Elegir medicamentos de uso por vía oral, con mínima toxicidad, aunque sean menos efectivos.

En la mayoría, el objetivo es mejorar la SG. Recordar que en pacientes ambulatorios es preferible también el uso de medicamentos por vía oral, especialmente en pacientes que residen lejos del centro de tratamiento. (53,54,55)

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)

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Tratamiento Previo:

- Trasplantes (TPHa)
- Número y tipo de líneas terapéuticas utilizadas
- Profundidad y duración de la respuesta
- Toxicidades: polineuropatía, citopenias, trombosis
- Refractoriedad 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)

Recomendaciones de NCCN versión 3.2018 (Tabla Nº 19) (33)

Terapias de elección
Repetir terapia de inducción si recaída es posterior a los 6 meses
Bortezomib, lenalidomida, dexametasona
Carfilzomib (2 veces por semana), dexametasona. (Categoría 1)
Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. (Categoría 1)
Daratumumab, lenalidomida, dexametasona. (Categoría 1)
Daratumumab, bortezomib, dexametasona. (Categoría 1)
Elotuzumab, lenalidomida, dexametasona. (Categoría 1)
Ixazomib, lenalidomida, dexametasona. (Categoría 1)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Otros Regímenes Recomendados

Bendamustina, bortezomib, dexametasona
Bendamustina, lenalidomida, dexametasona
Bortezomib, doxorubicina liposomal, dexametasona (Categoría 1)
Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona
Carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona
Carfilzomib semanal, dexametasona
Ciclofosfamida, lenalidomida, dexametasona
Bortezomib, dexametasona (Categoría 1)
Daratumumab*
Daratumumab*, pomalidomida, dexametasona
Elotuzumab, bortezomib, dexametasona
Ixazomib, dexametasona
Ixazomib, pomalidomida, dexametasona
Lenalidomida, dexametasona (Categoría 1)
Panobinostat, bortezomib, dexametasona (Categoría 1)
Panobinostat, lenalidomida, dexametasona
Panobinostat, carfilzomib
Pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona
Pomalidomida, dexametasona (Categoría 1)
Pomalidomida, bortezomib, dexametasona
Pomalidomida, carfilzomib, dexametasona

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

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1k que reconoce CD38 en las células del mieloma. Sin embargo, esta proteína también se expresa en los eritrocitos. Por lo tanto, la presencia de daratumumab en el plasma del paciente puede interferir con las pruebas para detección de anticuerpos y crossmatch realizadas en banco de sangre. El suero o el plasma de pacientes recién tratados con daratumumab producirá poliaglutinación inespecífica. Esta interacción puede enmascarar la presencia anticuerpos clínicamente significativos, poniendo al paciente en riesgo de sufrir una

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



reacción a la transfusión. Esto se puede solucionar mediante el tratamiento de las células con ditiotreitól (DTT), que anulará la interferencia del daratumumab. Sin embargo, el DTT inactiva también los antígenos Kell clínicamente importantes de la superficie de los eritrocitos.

Daratumumab se puede detectar hasta 6 meses después de discontinuar su administración. Por tanto, la compatibilidad con los eritrocitos del donante no puede demostrarse por pruebas serológicas.

Recomendaciones del Grupo Cooperativo para Gammopatías Monoclonales de Castilla y León 2017 versión 3.1 (Tabla 20Nº) (35)

Tabla Nº20:

Basadas en IMiDs	LENALIDOMIDA
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La combinación con dexametasona (LenDex) fue superior a Dex en altas dosis ✓ Su uso está indicado hasta progresión / recaída o intolerancia ✓ Es el fármaco de elección en caso de neuropatía (NPP) ✓ Se aconseja utilizar dosis bajas (semanales) de dexametasona. ✓ Las combinaciones triples tienen mayor eficacia. Todas autorizadas en combinación con LenDex en pacientes con 1 a 3 líneas de tratamiento previo. ✓ Lenalidomida, dexametasona, Carfilzomib ✓ Lenalidomida, dexametasona, Ixazomib ✓ Lenalidomida, dexametasona, Daratumumab
	POMALIDOMIDA
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Junto con dexametasona, en pacientes con MM resistente o recidivante que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo Lenalidomida y Bortezomib y que hayan progresado después del último tratamiento. ✓ La combinación con Ciclofosfamida mejora las tasas de respuesta sin un aumento sustancial de toxicidad (B,2) (56) ✓ Existen distintos estudios con combinaciones que incluyen Pomalidomida asociada a inhibidores de proteasoma (57) como Bortezomib o Carfilzomib, con buenos resultados (Indicación no aprobada) ✓ Asociada a Daratumumab (58)
	TALIDOMIDA
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Por su escasa mielotoxicidad se debe considerar, si la reserva medular es pobre

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
 Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La eficacia es mayor en combinaciones triples (con ciclofosfamida o antraciclinas)
Basadas en Inhibidores de Proteasomas	BORTEZOMIB
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El retratamiento es posible si la respuesta ha sido duradera (> 6 a 9 meses) ✓ Adriamicina liposomal: esquema PAD. Ampliamente utilizada en pacientes con recaída e insuficiencia renal (independientemente de la función renal) ✓ Panobinostat, bortezomib, dexametasona: está indicado en recaída o refractariedad (mínimo recibido dos líneas previas de tratamiento incluyendo bortezomib y un IMiD) ✓ Daratumumab: junto con Bortezomib – dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes con recaída o refractarios que hayan recibido 1-3 líneas de tratamiento previas
	CARFILZOMIB
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lenalidomida, dexametasona, carfilzomib ✓ Carfilzomib, dexametasona es superior a bortezomib, dexametasona
	IXAZOMIB
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lenalidomida, dexametasona, ixazomib
Basadas en Anticuerpos Monoclonales	ELOTUZUMAB
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lenalidomida, dexametasona, elotuzumab
	DARATUMUMAB
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y/o refractariedad al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor de proteasoma y un inmunomodulador, y que hayan presentado PE en el último tratamiento ✓ La eficacia es mayor en combinaciones triples ✓ Daratumumab + LenDex (DARALENDEX) ✓ Daratumumab, bortezomib, dexametasona ✓ Daratumumab, pomalidomida, dexametasona ✓ Daratumumab, bortezomib, melfalan, prednisona (no candidatos a TPH) NCCN 02.2019

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



En la Tabla N° 21 se exponen estudios Fase III en mieloma múltiple en recaída. (55)

Tabla N°21:

Estudios Fase III en Mieloma en Recaída

Autor	Nombre del Estudio	Lineas	Brazo	N° pacientes	PFS meses	HR	ORR %	>VGPR %	> CR %
Dimopoulos	ENDEAVOR	1-3	Kd	464	18.7	0.53	77	54	13
			Vd	465	9.4	63	29	6	
Moreau	TOURMALINE	1-3	IRd	360	20.6	0.74	78	48	12
			Rd	362	14.7	72	39	7	
Lonial	ELOQUENT-2	1-3	EloRd	321	19,4	0.7	79	33	4
			Rd	325	14.9	66	28	7	
Stewart	ASPIRE	1-3	KRd	396	26.3	0.69	87	70	32
			Rd	396	17.6	67	40	9	
San Miguel	NIMBUS	≥ 2	Pd	302	4.0	0.48	31	6	1
			D	153	1.9	10	1	0	
Palumbo	CASTOR	≥ 1	Vd dara	251	NE	0.3	83	59	19
			Vd	247	7.2	63	29	9	
Dimopoulos	POLLUX	≥ 1	Rd dara	286	NE	0.37	93	76	43
			Rd	283	18,4	76	44	19	

D: dosis altas de dexametasona; d: dosis baja de dexametasona; dara: daratumumab; I: ixazomib; K: carfilzomib; NE: no estimada; P: pomalidomida; R: lenalidomida; V: Bortezomib; PFS en meses.



Es importante considerar que los estudios clínicos no reflejan siempre situaciones reales; de ellos son excluidos los pacientes con comorbilidades, insuficiencia renal y otros.

Para la elección de un tratamiento la comparación de estudios de fase III es lo indicado, ya que el porcentaje de respuesta global (RG), y principalmente, de RC son buenos indicadores.

La mejor comprensión de la biología molecular de esta enfermedad ha demostrado la existencia de varios clones, que van dominando sucesivamente durante su evolución, datos que demuestran la importancia de la profundidad de la respuesta.(52)

¿Cómo elegir un tratamiento?

- ❖ Para citogenética de *Alto Riesgo* **No** es recomendable Lenalidomida
- ❖ Para presencia t(4;14) o del 17p+ :
 - Carfilzomib + lenalidomida + dexta
 - Si no responde, Daratumumab o Elotuzumab + lenalidomida + dexta
- ❖ Para la tercera y cuarta Edad (considerar la definición, ya que los pacientes > de 60 a. pertenecen a la tercera edad y > de 80 años a la cuarta edad) la primera elección:
 - Daratumumab + Lenalidomida + Dexta
 - Bortezomib + Daratumumab + Dexta
- ❖ Por costo y actividad en *Alto Riesgo*: Pomalidomida, dexametasona, ciclofosfamida
- ❖ En comorbilidades cardiológicas no es recomendable el Carfilzomib
- ❖ En polineuropatía no es recomendable indicar Bortezomib, ni Ixasomib
- ❖ En EPOC no es recomendable el Daratumumab
- ❖ En eventos trombóticos no son recomendables los IMiDs
- ❖ Para Recaída Agresiva:
 - Carfilzomib + Lenalidomida + Dexta
 - Daratumumab + Lenalidomida + Dexta

¿Cuándo considerar un segundo trasplante?

En general se recomienda un 2º TPHa en pacientes en que el 1º TPHa tuvo buena respuesta, que haya logrado respuesta duradera > a 2 años y medio.



TERAPIA DE SOPORTE

TROMBOPROFILAXIS

El tromboembolismo venoso (TEV) es una complicación frecuente en los pacientes con MM tratados con Talidomida o Lenalidomida. Las medidas de tromboprolifaxis que han demostrado mayor efectividad son:

- ✓ aspirina (81-325 mg/d),
- ✓ heparinas de bajo peso molecular
- ✓ anticoagulación con cumarínicos o warfarínicos (INR 2-3).

Recomendaciones de IMWG:

- ✓ Pacientes que tienen 0 - 1 factores de riesgo de TEV : aspirina
- ✓ Pacientes con 2 o más factores de riesgo de TEV o que sean tratados con esquemas de poliquimioterapia + talidomida/lenalidomida deben recibir una heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis de profilaxis o cumarínicos o warfarínicos (INR 2-3) como tromboprolifaxis (Tabla N°22)(59).

Tabla N°22:

FACTORES DE RIESGO DE TVP EN PACIENTES CON MIELOMA TRATADOS CON TALIDOMIDA O LENALIDOMIDA

Factores de Riesgo de TVP	Categoría	Profilaxis
Factores individuales y relacionados al mieloma	<ul style="list-style-type: none">- BMI \geq 30 Kg/m²- Trombosis previa (TVP o EP)- Catéter venoso central o marcapaso- Comorbilidades: cardíacas, renal crónica, diabetes, infección aguda, inmovilización)- Medicamentos: Eritropoyetina- Trastornos de la coagulación- Hiperviscosidad	<p>\leq 1 Factor</p> <ul style="list-style-type: none">- Aspirina (81 – 325 mg) <p>\geq 2 Factores</p> <ul style="list-style-type: none">- Heparina de Bajo Peso Molecular (dosis equivalente a 40 mg de enoxaparina)- Antagonistas de Vitamina K (INR de 2 a 3)
Terapia del Mieloma	Dexametasona en dosis altas, doxorubicina, poliquimioterapia	<ul style="list-style-type: none">- Heparina de Bajo Peso Molecular (dosis equivalente a 40 mg de enoxaparina)- Antagonistas de Vitamina K (INR de 2 a 3)



ENFERMEDAD ÓSEA

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

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

- **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 (60).
- En los pacientes con MM asintomático no existen datos suficientes para recomendar su empleo.

Bifosfonatos:

- **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 la prevención de eventos esqueléticos.
- Se debe iniciar con lesiones líticas o sin ellas.
- Dado el beneficio en la SG que demostró el Zolendronato, en un estudio randomizado, podría considerarse el bifosfonato de elección.

- Precauciones en el uso:
 - Antes de iniciar el tratamiento los pacientes se deben realizar una evaluación dental completa para solucionar toda patología dental pre- existente.
 - Durante el tratamiento es importante mantener una adecuada higiene bucal y evitar maniobras invasivas (extracciones) con el fin de impedir la aparición de **osteonecrosis** de mandíbula . En caso de aparición se debe suspender su uso definitivamente.

- Duración del tratamiento:
 - Mantener durante un período de 2 años.
 - No se recomienda exceder este período por el riesgo de aparición de **insuficiencia renal u osteonecrosis mandibular**.
 - En los pacientes que han alcanzado 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.
 - Su empleo debe reiniciarse en las recaídas de la enfermedad.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Recomendaciones IMWG

- Zolendronato o Pamidronato
- Se puede indicar con un Clearance de creatinina > 30 ml/min y presencia de lesiones líticas
- Mantener por 2 años
- Calcio 600 mg v.o./día + vitamina D 2400 UI v.o./día (60% de los pacientes con MM tienen deficiencia de Vitamina D)
- Ajustar Zolendronato según función renal
- Osteonecrosis de mandíbula frecuente con Zolendronato, después de procedimientos dentales invasivos y uso prolongado de zolendronato
- Evaluación dental antes al inicio

- **Denosumab**

- Recientemente (en febrero 2018) se aprobó por la FDA su uso en prevención de lesiones óseas en MM. Tiene la ventaja de poder usarse independiente de la función renal del paciente.
- El denosumab, en dosis de 120 mg s.c. cada 4 semanas, reduce el riesgo de eventos esqueléticos en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama, de próstata, otros tumores sólidos o mieloma múltiple.
- La EMA (European Medicines Agency) *no lo ha aprobado para MM*. Se requiere mayor estudio.
- Eventos adversos a tener en cuenta: hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula (mayor que con el ácido zoledrónico) y aparición de fracturas atípicas al momento de la suspensión.
- Se debe esperar 90 días antes y después de procedimientos e intervenciones dentales para volver a indicar bifosfonatos (61,62)

ANEMIA

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

En asociación con talidomida y lenalidomida aumenta riesgo de eventos tromboembólicos. Guías NCCN versión 2.2011. Debido a la mayor frecuencia de eventos tromboembólicos en los pacientes con mieloma, el uso de estos agentes debe ser evaluado cuidadosamente.

ASH y ASCO han actualizado las recomendaciones sobre el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis a la luz de esta nueva información (63).

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



INFECCIONES

Las infecciones, principalmente bacterianas, son una importante causa de morbimortalidad en pacientes con MM.

Mayor riesgo de infección:

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

Medidas como uso profiláctico de antibióticos (64) o administración de inmunoglobulina IV (65) han demostrado utilidad en estudios con un número reducido de pacientes por lo que su efectividad es incierta.

No se recomienda el uso rutinario de inmunoglobulina IV sin embargo 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 cada 3 semanas durante 4 a 6 meses. (66)

Uso de **antivirales profilácticos**, especialmente en pacientes en terapia con Bortezomib. (67).

Vacunas: **antiinfluenza** anualmente y **antipneumocócica** cada 5 años.

INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal se ve en el 30 al 40% de los pacientes y hasta un 10% de ellos requiere diálisis al diagnóstico.

Etiologías:

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

De acuerdo a nuevos criterios diagnósticos, 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.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Al diagnóstico, la tubulopatía distal es potencialmente reversible, reversibilidad que se asocia a:

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

IMWG recomienda:

1. Evaluar la falla renal con estudio de filtración glomerular.
2. Si bien, la proteinuria de 24 h y la EFP en orina se siguen utilizando, su variabilidad y la dificultad del método hacen que se recomiende la determinación de cadenas livianas libres (FLC-por sus siglas en inglés) para el diagnóstico, y en especial, para el control del tratamiento.
3. En caso de proteinuria no selectiva o albuminuria evaluar la posibilidad de Amiloidosis AL.
4. La indicación de una biopsia renal se dará sólo para casos muy seleccionados.

RESPUESTA RENAL SEGÚN IMWG 68

1. Se define la respuesta completa (RC) renal: como la mejoría sostenida (por lo menos durante dos meses) del clearance de creatinina (ClCr) o de la VFGe desde el basal < 50 ml/min a \geq a 60 ml/min.
2. RP renal (respuesta parcial): Mejoría sostenida del ClCr desde el basal menor a 15 ml/min a un valor entre 30-59 ml/min.
3. RM renal (respuesta mínima): mejoría sostenida del ClCr 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.
5. La falla renal impacta en el pronóstico de los pacientes con MM, sin embargo, ésta mejora si se logra RC o RP renal. Aquí radica la importancia de un 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: no se ajusta a función renal y no es mielosupresor.
- ✓ La reversibilidad del daño renal es variable, entre el 59% con terapia clásica vs. el 95% con inhibidores de proteasoma.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



- ✓ Dexametasona v.o. , 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. no se ajusta a función renal, con clearance < 50 ml/min indicar 50 a 100 mg/día.
- ✓ Pomalidomida v.o. 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
No requieren ajuste de dosis y se pueden usar en primera línea: <ul style="list-style-type: none">✓ Bortezomib, dexametasona, talidomida (VTD)✓ Bortezomib, dexametasona, ciclofosfamida (CyBorD)✓ Bortezomib, dexametasona, doxorubicina (PAD)
Requiere ajuste de dosis en pacientes mayores considerar: <ul style="list-style-type: none">✓ Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)
Requiere ajuste de dosis: <ul style="list-style-type: none">✓ Lenalidomida

Tabla N°23: Ajuste de Bifosfonatos en Insuficiencia Renal

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



RADIOTERAPIA

INDICACIONES:

- Tratamiento primario de presentaciones localizadas (plasmocitomas óseos y extra-medulares)
 - Radioterapia con intención **curativa**.
- Radioterapia con intención **paliativa**
 - Paliación de dolor no controlado por quimioterapia.
 - Prevención de fracturas patológicas en huesos que soportan peso.
 - Tratamiento de lesiones líticas con riesgo de fractura inminente y lesiones vertebrales que producen compresión medular o de raíces nerviosas.

Dosis de Radioterapia: (recomendaciones generales)*

Plasmocitomas solitarios:

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

Mieloma Múltiple:

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

***Las indicaciones definitivas las dará el Oncólogo Radioterapeuta**



SEGUIMIENTO

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*) o sin citometría de flujo.
- Pacientes con MM de cadenas livianas se recomienda control con proteinuria de 24 h mensual y EFP en orina cada 2 meses. Cuando la EFP en orina y proteinuria de 24 h son normales se recomienda medir inmunofijación en orina y/o cadenas livianas libres para comprobar magnitud de la respuesta.
- Mielograma al momento de la mejor respuesta con (*de preferencia*) o sin citometría de flujo.
- Pacientes con MM no secretor se recomienda seguimiento con determinación de cadenas livianas.
- Pacientes con poco 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.

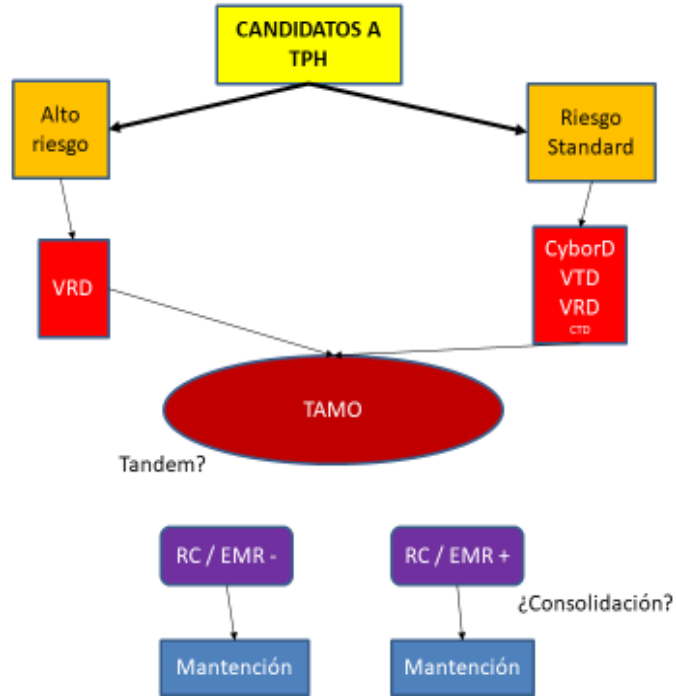
Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**

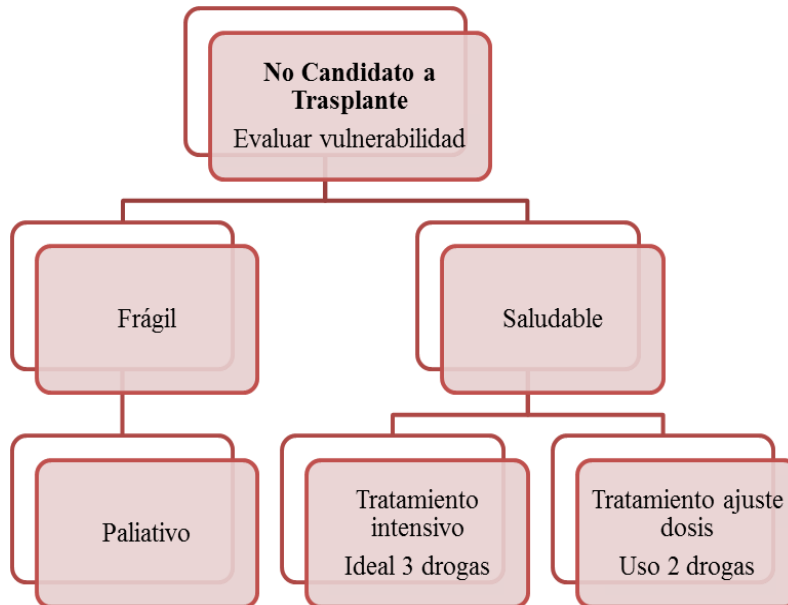


7.- ALGORITMO

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



B.- TRATAMIENTO MIELOMA MULTIPLE EN > DE 65 AÑOS



Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-1873
- 2.- 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.
3. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
4. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
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, et al, Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* 2018; 378:241-249.
9. 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.
- 10.-Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 Jul 16,
11. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87:698.
12. 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* 20015; 45:397-406.
13. 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.
14. Rajkumar SV, et al. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365:474-75.
15. 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
16. Sourcing 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kumar SK, Callader NS, Alsina M, Atanackoric D, et al. Multiple Myeloma Versión 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:230-269.
20. Andrew Chantray. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *British Journal of Haematology* 2017;178: 380 -393.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



21. Pianko MJ, Terpos E, Whole-body low-doses computer tomography and advance imaging thecnique for myeloma multiple bone disease. Clin Cancer Res. 2014 Dec 1;20(23):5888-97.
22. Abutalib SA, Landgren O. Updated International Myeloma Working Group Criteria: Diagnostic Challenges. The Asco Post. 2018; april.
23. 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.
24. 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.
25. Palumbo A, Avert-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst H, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P. Revised International Sttging System for Multiple Myeloma: A report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015; 33(26):2863-69.
26. Chang WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, San Miguel J, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BGM and Avet-Loiseau H on behalf of the International Myeloma Working Group. IMWG Consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia 2014;28:269-277.
27. Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, Dewald GW, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. Blood 2003;102(7):2562-7.
28. Go RS, Rajkumar V. How I treat monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2018;131(2):163-173.
29. 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.
30. 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
31. 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.
32. 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. N Engl J Med 2013; 309:438-47
33. Kumar SJ, Callender SK, Alsina M, Atanackovic D, Sybil Biermann J, Castillo J, Chandler JC, Costello C, Fairman M, Fung HC, Godby K, et al. NCCN Guidelines Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16 (1): 11-20.
34. Moureau P et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non inferiority study. Lancet Oncol 2011;12:431-440.
35. Grupo Cooperativo para el estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple 2017. Versión 3.1
36. Morgan GJ, Davies FE, Gregoty WM, et al: Cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) as inicial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. Blood 2011; 118:1231-1238.
37. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: Randomised controlled trial. Lancet 2006;367:825-831.
38. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016; 17: e328-e346.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



39. Stadtmauer A, Pasquini C, Blackwell B, et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood* 2016 128:LBA-1.
40. Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, Pantani L, Gay F. et al. Intensification Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016 128:673
41. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple myeloma. *Blood Reviews* 2013; 27:133-142.
42. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomida and dexamethasone in transplant-ineligible patients with mieloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-17
43. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37.
44. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-156.
45. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47(11):1245-51.
46. 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.
47. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e431-42
48. Van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 20;35(12):1312-1319. doi: 10.1200/JCO.2016.71.1663. Epub 2017 Feb 27.
49. Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017; 28: 228- 245
50. Nievinsky R, Flinn IW, Rifkin RM, et al. Phase 3b UPFRONT study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 619.
51. Brioli A, Tacchetti P, Zamagni E, Cavo M. Maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: current recommendations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14(5):581-94.
52. Yee A, Raje NS. Sequencing of nontransplant treatments in multiple myeloma patients with active disease *Hematology* 2016; 495-503
53. Dingli D, Ailawadhi S. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):578-598
54. Moreau P. How I Treat myeloma with new agents *Blood*, 2017; 130(13): 1507-13
55. Harruseau JL, Attal M. How I Treat first relapse myeloma *Blood* 2017; 8: 96373
56. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-95.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



57. Paludo J, Mikhael JR, LaPlant BR, Halvorson AE, Kumar S, Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(10):1198-1204
58. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Kaufman JL, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2017; 5: 785246.
59. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-423.
60. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress: Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364(11):1046-1060.
61. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
62. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, Sezer O, García-Sanz R, Shimizu K, Turesson J, Reiman T, Jurczyszyn A, Merlini G, Spencer A, Leleu X, Cavo M, Munshi N, Rajkumar SV, Durie BG, Roodman GD. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2347-57
63. 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.
64. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996;100:624-628.
65. 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.
66. 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.
67. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giralt S, Feraud JP, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Haraoui 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. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4976-84.
68. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1544-57).

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**