Salut/ ICO Institut Català d'Oncologia

S/Institut Català de la Salut

ICO-ICS

PRAXI

ICO-ICSPraxis per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple

Març 2021

ISBN: 978-84-123506-1-6

Guia clínica per al tractament del mieloma múltiple (MM)

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, per la qual cosa hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per conseqüent, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxis.

Objectius:

- Desenvolupar i difondre la ICO-ICSPraxi per al tractament del mieloma múltiple.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diferents centres d'aquesta institució.
- Implementar i avaluar els resultats de la terapèutica en els pacients amb mieloma múltiple tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

El **mieloma múltiple** (MM) és una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques que representa al voltant de l'1% del total de neoplàsies i el 10% de les neoplàsies hematològiques. Té una incidència aproximada de 4-5 nous casos/100.000 habitants/any i presenta una incidència màxima entre els 70 i 75 anys d'edat.[1–3] Un 35% dels afectats té menys de 65 anys.

L' MM sol anar precedit d'un període asimptomàtic durant el qual la població de cèl·lules plasmàtiques clonals és detectable per la presència al sèrum o a l'orina de la immunoglobulina (Ig) clonal que produeix: la proteïna M, pic M o component monoclonal (CM). Aquest estadi es coneix amb el nom de **gammapatia monoclonal de significat incert** (GMSI). La GMSI es troba present en prop de l'1% de la població sana de més de 50 anys, però la prevalença augmenta amb l'edat i arriba al 3% de les persones sanes de més de 70 anys. D'acord amb l'evidència disponible, és probable que una GMSI, detectada o no, precedeixi sempre l'MM.[4,5] Globalment, la progressió de GMSI a MM es produeix a un ritme de l'1% anual,[6,7] però hi ha factors que s'associen a un risc més gran de progressió, entre els quals destaquen la proporció anormal de cadenes lleugeres al sèrum, la classe d'Ig (diferent d'IgG) i la concentració

elevada de proteïna M sèrica (≥ 15 g/l), de manera que les GMSI que no tenen cap d'aquests factors de risc presenten una taxa de progressió del 5% a 20 anys, mentre que el risc és del 21%, el 37% i el 58% a 20 anys, respectivament, si presenten un, dos o tres factors.[8]

D'altra banda, es coneix com a mieloma **múltiple quiescent** (MMQ) aquella situació en la qual el pacient encara no presenta símptomes relacionats amb l'MM i ja compleix criteris biològics d'MM (vegeu apartat a.3 "Concepte de malaltia i criteris de tractament"). El 80% dels MMQ progressen a MM simptomàtic en 25 anys, però aquí també hi ha factors de risc. La combinació de tres paràmetres biològics: la ràtio patològica de cadenes lleugeres en sèrum, una infiltració medul·lar de més del 10% i un CM de més de 30 g/l, defineix grups amb una mediana de temps fins a l'aparició d'afectació orgànica de 2,4 anys, 9,2 anys o 19,2 anys per a dos, un o cap factor de risc.[9] Altres factors predictors d'aparició precoç de símptomes són el fenotip aberrant de cèl·lules plasmàtiques o el patró evolutiu del component monoclonal progressiu (*evolving*), caracteritzat per un increment continuat del component M durant el període previ de GMSI.[10]

El **plasmocitoma ossi solitari i el plasmocitoma solitari de parts toves** es consideren formes especials de mieloma caracteritzades per la presència d'una massa mielomatosa única, paraòssia o en teixits tous, sense afectació de la medul·la òssia i CM absent o de poca quantia. El plasmocitoma ossi respon bé a radioteràpia i no requereix tractament sistèmic, tot i que el 75% de pacients acabaran desenvolupant un MM després del tractament.

Equip de desenvolupament de la guia

Maria Alcalde Rodrigo. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO Badalona.

Maite Antonio Rebollo. Coordinadora de la Unitat d'Oncohematogeriatria. ICO.

Carme Auñón Sanz. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO Girona.

Cristina Espi Soldevilla. Infermera. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet.

Anna Farriols Danés. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Llorenç Font Ferré. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.

Antonio García Guiñón. Hematòleg. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Yolanda González Montes. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO Girona.

M. Elena García Alonso. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Mercedes Gironella Mesa. Hematòloga. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Maria López Brunsó. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO Girona.

Anna Lucas Calduch. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO l'Hospitalet.

Deborah Moreno-Alonso. Servei de Cures Pal·liatives. ICO l'Hospitalet.

Carme Muñoz Sánchez. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospital.

Albert Oriol Rocafiguera. Hematòleg. Servei d'Hematologia Clínica. ICO Badalona.

Judith Rius Perera. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Ana Sureda Balari. Hematòloga. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet.

Josep Sarrà Escandell. Hematòleg. Servei d'Hematologia. ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre.

Victoria Tuset Bertran. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO Badalona.

Ramona Vergés Capdevila. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

María Vuelta. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospitalet. Barcelona.

Col·laboradors

Cristina Baca Cano. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet. **Gabriela Bustamante Ramírez**. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet. **Elena Cabezudo Pérez**. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet. **Victoria Clapés Puig**. Servei d'Hematologia. ICO l'Hospitalet. **Carlos Eduardo Chávez Parada**. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. **Enric Gamundí Grimalt**. Citologia Hematològica. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona. **Javier Grau Cat**. Unitat de Citologia. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Hematologia. ICO Badalona. **María Julia Montoro Gómez**. Unitat de Consell Genètic Hematològic. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. **Neus Ruiz Xivillé**. Unitat de Citologia. Laboratori d'Hematologia. Servei d'Hematologia. ICO Badalona. **Dra. Esperanza Tuset Andújar**. Servei d'Hematologia. ICO Girona. **Ana Vicent Castelló**. Laboratori de Citologia i Citometria de Flux. Servei d'Hematologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Serveis de diagnòstic per la imatge.
Membres: Elda Balliu, radiòloga. Hospital Universitari. **Doctor Josep Trueta**. IDI Girona. **Montserrat Cortés**, facultativa especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metro Sud. **Montserrat Negre**, facultativa especialista en medicina nuclear. Hospital Universitari. **Dr. Josep Trueta**. IDI Girona. **Marta Pérez Rubiralta**, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge, IDI Metro Sud. **Iván Sánchez**, facultatiu especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge IDI Metro Sud. **Marc Simó**, metge especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **María Teresa Veintemillas**, radiòloga. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. **Maria Vicente**, rradiòloga. Hospital Universitari Joan XXIII. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. IDI Tarragona.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica.
Membres: Hospital de Palamós (**Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma**). Hospital de Figueres (**Virginia Gol, Ferran Bosacoma**). Corporació Blanes-Calella (**Julia García, N. Sabater, P. Pena, Eva Martínez**). IAS (**Dolors Malla, Rosa Sacrest**). ICO Girona (**Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer, Francesc Soler**). Hospital d'Olot (**Irina Aguilar, Pilar Alemany**). Hospital de Campdevànol (**G. Basagaña, Leonor Munell**). Hospital Municipal de Badalona (**Nieves Muro, Begoña Pascual, Isabel Moreno, J. Ayats, R. Ibeas, L. Andreu**). Hospital de l'Esperit Sant (**E. Fernández, Míriam Maroto**). Hospital de Mataró (**Teresa Gurrera, M. Plensa, P. Lianes**). ICO Badalona (**C. Ibáñez, Josep Maria Ribera, Ricard Mesía, Joaquim Julià**).

Hospital del Garraf (**M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Glòria Alba**). Hospital de Vilafranca (**Cristina Cardells**). Hospital d'Igualada (**Marcela Camps, Fermí Capdevila**). CSI (**Ferran Losa, Berta Gracia**). ICO DiR (**S. Fontanals, Maica Galán, Anna Sureda, R. Salazar**). Hospital de Martorell (**M. Estelrich, E. Sánchez, M. Martí**). Hospital Joan XXIII (**María Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà, Dolça Cortasa**). Hospital de Tortosa (**Esther Julián**). Pius Hospital de Valls (**Josep Torrent**).
Plan director de oncología (**Josep Alfons Espinàs**). CatSalut (**N. Paco, J. Peláez, A. Pérez, I. Moix**).
ICO Corporatiu: **Ana Clopés, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez, Jordi Trelis**).

Comissió Farmacoterapèutica de l'ICO

Revisors externs

Miquel Granell Gorrochategui. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
Palmira Foro Arnalot. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsable de l'àrea d'evidència

Ana Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Responsable de Direcció

Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interès

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i els finançadors de l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
EUROPEAN LEUKEMIA NET	https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de dades

- **Cochrane Library:** http://www.cochrane.org/
- **Medline**
- **Pubmed:** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, preferim descriure els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO[11]

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts.

Graus de recomanació segons ESMO

Nivell	Tipus d'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència no consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no s'ha de recomanar.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

A. Descripció i diagnòstic del mieloma múltiple 10

a.1. Presentació clínica
a.2. Estudi diagnòstic recomanat
a.3. Concepte de malaltia activa i criteris de tractament
a.4. Estadiatge
a.5. Criteris de resposta

B. Tractament primari del mieloma múltiple i del plasmocitoma:

Revisió de l'evidència i recomanacions 21

b.1. Plasmocitoma solitari
b.2. Tractament de primera línia del mieloma múltiple

C. Tractament de segona línia del mieloma en recaiguda o refractari 41

c.1. Introducció i definicions
c.2. Revisió de l'evidència
c.3. Progressió resistent a daratumumab en pacients no exposats a lenalidomida

D. Tractament de tercera línia o posteriors 44

d.1. Pomalidomida-dexametasona
d.2. Carfilzomib i dexametasona
d.3. Daratumumab
d.4. Opcions que cal considerar en situacions específiques de recidiva i sense disponibilitat d'assaigs clínics

E. Tractaments complementaris 54

e1. Radioteràpia del dolor i compressió medul·lar
e.2. Insuficiència renal i hipercalcèmia
e.3. Malaltia òssia i administració de bisfosfonats
e.4. Profilaxi de la infecció en el mieloma múltiple
e.5. Profilaxi de les complicacions trombòtiques associades a talidomida, lenalidomida o pomalidomida
e.6. Maneig de la neuropatia perifèrica (NP)
e.7. Maneig de l'anèmia
e.8. Insuficiència renal

F. Cures i suport en el mieloma múltiple 63

f.1. Cures d'infermeria
f.2. Atenció de suport
f.2.a. Cures pal·liatives
f.2.b. Hematogeriatria

Annex 1. ICOseguiment del mieloma múltiple 67

Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia esmentats a la guia 68

Annex 3. Diagnòstic i tractament de la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques 71

Bibliografia

A. Descripció i diagnòstic del mieloma múltiple

a.1. Presentació clínica

El motiu més freqüent de consulta i sospita de mieloma múltiple (MM) és un quadre clínic de dolor ossi i anèmia. Tanmateix, actualment, prop del 20% dels MM es detecten en fase asimptomàtica per la presència d'hiperproteïnèmia i un pic monoclonal en el proteïnograma. Tot i així, el dolor ossi és present en dues terceres parts dels pacients en el moment del diagnòstic i l'anèmia en el 40-72% i aquestes dues manifestacions continuen constituint les dues troballes més freqüents en pacients simptomàtics.[12] L'astènia i la síndrome tòxica són símptomes inespecífics però habituals en el diagnòstic, de la mateixa manera que les infeccions recurrents. Les lesions òssies lítiques, les fractures patològiques, la hipercalcèmia i algun grau d'insuficiència renal són sempre signes de sospita d'MM (*taula 1*).

La presència de component monoclonal (CM) en sèrum o orina es dona en més del 95% dels pacients amb MM (*taula 1*). Hi ha una correlació directa entre la quantitat de CM i la massa tumoral, per la qual cosa la quantificació del CM en el proteïnograma i la tipificació mitjançant immunofixació del CM són determinacions bàsiques per al diagnòstic i seguiment dels pacients amb MM. El CM característic de l'MM és IgG, IgA o cadenes lleugeres aïllades (MM Bence Jones) en el 52%, 21% i 16% dels casos, respectivament. Els MM IgD són infreqüents i els IgE i IgM, excepcionals (< 1%). En el 93% dels pacients, el CM es pot detectar en sèrum per electroforesi o immunofixació i en el 70% en orina. Dues terceres parts del 3% de pacients aparentment no secretors de CM són, en realitat, oligosecretors i es poden identificar i seguir evolutivament mitjançant la prova de les cadenes lleugeres en sèrum (FLCA).[13]

Una vegada tipificat el CM, la quantificació és un criteri essencial d'avaluació de la resposta, però cal recordar que la correlació entre CM i massa tumoral es pot perdre (fenomen de fuita). Aquest fenomen és més freqüent en pacients politractats en els quals el clon neoplàsic es desdiferencia, es torna relativament no secretor en comparació amb la malaltia *naive* i desenvolupa amb més freqüència afectació extramedul·lar.[14]

Taula 1. Presentació clínica del mieloma múltiple

Signes i símptomes en el moment del diagnòstic	Freqüència (%)
Proteïna M en sèrum o orina	97
Lesions lítiques, osteoporosi	79
Anèmia	73
Dolor ossi espontani	66
Fatiga	
Creatinina > 2 mg/dl	19
Hipercalcèmia	13
Pèrdua de pes	12
Infeccions recurrents	< 15
Hiperviscositat	< 7
Parestèsies	< 5
Febre tumoral	

a.2. Estudi diagnòstic recomanat

L'estudi diagnòstic ha de considerar els aspectes següents:

- La confirmació diagnòstica d'MM i el diagnòstic diferencial amb la GMSI i l'MMQ.
- La valoració de les lesions en els òrgans diana (anèmia, insuficiència renal, lesions òssies i hipercalcèmia), que poden requerir eventualment accions específiques.
- La tipificació de l'MM, entesa com la caracterització per immunofixació en sèrum i orina de la Ig produïda per les cèl·lules mielomatoses.
- La valoració de la massa tumoral inicial i l'estadificació de la malaltia.

El diagnòstic s'estableix per la presència de cèl·lules plasmàtiques a la medul·la òssia i la quantificació del CM en sèrum i orina, que a més a més són clau per al diagnòstic diferencial de l'MM respecte a la GMSI (*taula 2*). L'hemograma, la calcèmia, la creatinina i la radiologia permeten distingir l'MM actiu del quiescent (*taula 2*) i definir les mesures terapèutiques addicionals necessàries com ara la correcció de l'anèmia, la insuficiència renal, la hipercalcèmia i la fixació o prevenció de fractures. La immunofixació ha de ser tant sèrica com urinària i permet tipificar el tipus de mieloma. L'estadiatge requereix la quantificació de l'albúmina i la β_2 microglobulina, considerada aquesta última com el marcador més fiable de quantificació indirecta de massa tumoral. Pel que fa a l'LDH, només està elevada en el diagnòstic d'una petita proporció de pacients, però la seva presència s'associa a malaltia agressiva i és una troballa que obliga a descartar la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques mitjançant valoració del recompte diferencial de l'hemograma. Les cade-

nes lleugeres lliures en sèrum només són imprescindibles per al diagnòstic en els mielomes oligosecretors o no secretors, però són necessàries per al seguiment en el pacient que assoleix una resposta completa.[15]

El fenotipatge i l'estudi genètic mitjançant FISH de les cèl·lules plasmàtiques tenen importància per al seguiment del pacient. L'estudi mitjançant FISH és un factor pronòstic clau i l'estudi fenotípic pot donar suport al diagnòstic en casos complexos i és essencial per al seguiment de la malaltia mínima residual en pacients responedors que assoleixen una remissió completa.

La *taula 2* recull les proves complementàries recomanades per al diagnòstic, classificades en tres categories: proves imprescindibles, proves necessàries en circumstàncies específiques i proves diagnòstiques no indispensables però recomanades amb caràcter de recerca.[16]

Taula 2. Proves complementàries per al diagnòstic del mieloma múltiple

Proves imprescindibles per al diagnòstic
• Anamnesi i exploració física • Hemograma i recompte diferencial • Ionograma i calci sèric total • Creatinina i urea sèriques • LDH, β_2 microglobulina • Proteïnes totals, albúmina i proteïnograma sèric (electroforesi) amb quantificació del CM. • Immunofixació sèrica i quantificació d'IgG, IgA i IgM (nefelometria) • Proteïnúria de 24 hores, uroproteïnograma (electroforesi) amb quantificació del CM, si és present, i immunofixació en orina. • Mielograma (1) • Proves d'imatge (2)
Proves necessàries en circumstàncies específiques
• Ressonància magnètica si hi ha sospita de compressió medul·lar o plasmocitoma de raquis o de parts toves. • Biòpsia dirigida si hi ha sospita de plasmocitoma solitari ossi o extraossi. • Punció/biòpsia amb tinció de vermell Congo del greix subcutani, la mucosa rectal o l'òrgan implicat si hi ha sospita d'amiloïdosi. • Ecocardiograma si hi ha sospita d'amiloïdosi cardíaca. • Dosificació d'IgD, IgE i cadenes lleugeres lliures en sèrum si hi ha sospita de mieloma no secretor.
Proves recomanades en tots els pacients
• (1) Sempre que hi hagi una mostra adequada, l'estudi citològic ha d'incloure estudi citogenètic (FISH) i tipificació per citometria o immunohistoquímica de cèl·lules plasmàtiques. • (2) PET-TC o TAC de cos sencer de baixa irradiació o RMN de cos sencer són les proves d'imatge recomanades. La radiologia seriada òssia completa (crani, columna dorsal i lumbar, graella costal, pelvis, húmer i fèmurs) no és la tècnica d'elecció i només s'ha de considerar com una opció en cas d'impossibilitat de practicar les proves d'imatge estàndard.

Taula 3. Tècniques d'imatge consensuades en el grup de treball d'acord amb l'evidència disponible[17, 18]

Tècnica d'imatge recomanada	
GMSI d'alt risc (no-IgM) o mieloma múltiple asimptomàtic (o smoldering MM)	• **RM (de difusió):** de cos sencer si està disponible; si no, de raquis i pelvis. • **TC baixa dosi:** alternativa en els centres que no tinguin disponibilitat d'RM. Si les anteriors són positives, es recomana completar l'estadificació mitjançant PET/TC. • **PET/TC:** en casos en els quals no estigui disponible o no es pugui practicar TC de baixa dosi o RM de cos sencer.
Plasmocitoma solitari ossi	• PET/TC o RM de cos sencer. • RM (de raquis) complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar.
Mieloma múltiple simptomàtic	• **Estadificació inicial:** -PET/TC (d'elecció). -RM (de difusió) de cos sencer (alternativa). -RM complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar. • **Valoració de la resposta:** -Amb les proves d'imatge que es van utilitzar en l'estadificació i que van ser positives. • **Sospita de recaiguda:** -PET/TC (d'elecció). -RM (de difusió) de cos sencer (alternativa). -RM complementària a PET/TC en cas de sospita de compressió medul·lar.

[1] GMSI d'alt risc: component monoclonal no-IgM ≥ 1,5 g/dl i FLC ràtio anormal.

Taula 4. Criteris diagnòstics de l'International Myeloma Working Group[19]

	Component monoclonal	Plasmocitosi medul·lar	Lesió en òrgans diana[1]
Gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI)	< 30 g/l	< 10%	Absència
Mieloma múltiple quiescent*	≥ 30 g/l (sèrum) o ≥ 0,5 g/24 h (orina)	≥ 10% y < 60%	Absència
Mieloma múltiple simptomàtic o actiu	Confirmat en qualsevol quantitat	≥ 10%	**Presència (a)**
	Esdeveniment definitori de mieloma amb criteris de tractament: • Criteris CRAB: evidència de dany orgànic atribuïble a infiltració per cèl·lules plasmàtiques: hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia, lesions òssies (a). El concepte de criteri CRAB s'exposa amb més detall a la taula 5. • Presència d'un o més biomarcadors de malignitat: • Infiltració de medul·la òssia per cèl·lules plasmàtiques clonals ≥ 60%. • Ràtio FLC cadena afectada/no afectada ≥ 1002. • Més d'una lesió focal en RMN. **1 En cas de lesió dels òrgans diana, però sense cap dels altres dos criteris, l'establiment de diagnòstic d'MM requereix:** • Demostració histològica o citològica inequívoca d'MM (biòpsia/aspiració de lesió òssia o plasmocitoma extramedul·lar). • Descartar que no es tracti d'un MM no secretor mitjançant FLCA. • Assegurar que la lesió de l'òrgan diana es relaciona amb l'MM. • Per diagnosticar un **MM no secretor** (sense component monoclonal) es necessita un valor de plasmocitosi medul·lar > 30%.		

FLC: prova de les cadenes lleugeres lliures en sèrum.
*Si es compleix qualsevol dels dos criteris.
[1] Esdeveniment definitiu de mieloma.
[2] L'FLC afectada ha de ser ≥ 100 mg/l.

a.3. Concepte de malaltia activa i criteris de tractament

No hi ha evidència que el tractament de la GMSI eviti la progressió a mieloma simptomàtic o prolongui la supervivència. Aproximadament, el 20% dels pacients amb MM es diagnostiquen en fase asimptomàtica i tenen una mediana de supervivència lliure de clínica (SLP) de 12 a 48 mesos. El tractament precoç de l'MM quiescent es discuteix a l'apartat b.2. Es considera que hi ha indicació per començar el tractament quan l'MM presenta lesió dels òrgans diana (criteris clàssics segons l'acrònim anglès CRAB, *taula* 5) o bé biomarcadors de malignitat que anticipen l'aparició de dany orgànic en un termini inferior a l'any (*taula* 5). El concepte de mieloma múltiple quiescent de molt alt risc o mieloma múltiple actiu precoç es discuteix a l'apartat b.2. Excepcionalment, la hiperviscositat simptomàtica, l'amiloïdosi o les infeccions bacterianes recurrents (més de dues en un any) relacionades amb la hipogammaglobulinèmia (disminució del nivell de les immunoglobulines normals policlonals no implicades en l'MM) es poden considerar criteris de tractament. En relació amb les troballes recollides a la *taula* 5, cal tenir especial precaució en l'atribució d'una anèmia, insuficiència renal moderada, osteoporosi o aixafament vertebral aïllat a activitat de l'MM, particularment en pacients d'edat avançada.

Taula 5. Esdeveniments definitius de mieloma: troballes en òrgans diana (CRAB) o biomarcadors de malignitat que constitueixen indicació de tractament

Criteris CRAB	
[C] Calci	Calci sèric corregit > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) o 1 mg/dl (0,25 mmol/l) per sobre del límit de normalitat del laboratori.
[R] Insuficiència renal	Creatinina sèrica > 2 mg/dl (173 mmol/l) o aclariment de creatinina < 40 ml/min.
[A] Anèmia	Hemoglobina < 2 g/dl per sota del límit inferior de la normalitat o Hb < 10 g/dl.
[B] Lesions òssies	Lesions lítiques visibles amb radiografia simple, CT o PET-TAC o osteoporosi amb fractures compressives vertebrals no atribuïbles al que és habitual per a l'edat.
Biomarcadors de malignitat	
Infiltració de medul·la òssia per cèl·lules plasmàtiques clonals ≥ 60%.	
Ràtio FLC cadena afectada/no afectada ≥ 100.[1]	
> 1 lesió focal en RMN.[2]	

[1] L' FLC afectada ha de ser ≥ 100 mg/l.
[2] Cada lesió focal ha de ser ≥ 5 mm de grandària.

a.4. Estadiatge

L'estadiatge permet fer una valoració categòrica de la massa tumoral d'interès pronòstic. A diferència dels limfomes, no es tracta d'un estudi d'extensió de la malaltia en sentit anatòmic. En l'MM hi ha dos sistemes d'estadiatge consensuats: el sistema de Durie i Salmon (DS), desenvolupat el 1975,[20] i l'International Staging System (ISS), de 2003[20] (*taula* 5). Es recomana utilitzar preferentment el sistema ISS perquè és més senzill i no presenta elements interpretatius (com la valoració de les lesions òssies). En l'ISS, els pacients queden repartits en tres estadis en proporcions similars. Concretament, els pacients amb ISS de risc baix, intermedi i alt constitueixen, respectivament, el 28%, 39% i 33% dels malalts diagnosticats d'MM actiu i presenten supervivències globals (SG) mitjanes de 62, 44 i 29 mesos, respectivament.[21]

L'estudi citogenètic avaluat per FISH constitueix el factor pronòstic aïllat més important en els pacients amb mieloma múltiple, tot i que no es va incloure en la descripció de l'ISS. Per aquest motiu es va desenvolupar l'R-ISS (ISS revisat), que incorpora l'estudi FISH i la determinació d'LDH i classifica els pacients en tres grups pronòstics amb supervivència global a 5 anys del 82%, 62% i 40%, respectivament.[22]

Taula 6. Sistemes d'estadiatge de l'MM

Estadis de Durie i Salmon[20]		
I *	**Tots els següents:**	Hemoglobina > 100 g/l Calci sèric corregit < 12 mg/dl RX seriada òssia normal o detecció de plasmocitoma solitari **Component M poc elevat:** IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l BJ < 4 g/24 hores
	Sense criteris d'estadi I ni III	
III	**Qualsevol dels següents**	Hemoglobina < 85 g/l Calci sèric corregit >12 mg/dl Lesions lítiques en > 2 àrees òssies **Component monoclonal elevat:** IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l BJ > 12 g/24 horas
Subclassificació:		A Creatinina sèrica < 2 mg/dl B Creatinina sèrica > 2 mg/dl

Estadis de l'International Staging System (ISS)[21]	
I	beta$_2$ microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina ≥ 3,5 g/dl
II	beta$_2$ microglobulina 3,5-5,5 mg/l beta$_2$ microglobulina < 3,5 mg/l y albúmina < 3,5 g/dl
III	beta$_2$ microglobulina ≥ 5,5 mg/l
Estadi R-ISS (26)	
I	ISS estadi I, citogenètica de risc estàndard** i LDH normal
II	No compleix criteris d'R-ISS I ni R-ISS III
I	ISS estadi III i citogenètica d'alt risc i/o LDH alta***

*A la classificació DS, l'estadi IA es correspon íntegrament amb el concepte d'MMQ.
RX: radiografia; BJ: proteïna de Bence-Jones; MMQ: mieloma múltiple quiescent.
**Citogenètica de risc estàndard: absència de del (17p) i/o t(4;14) i/o t(14;16). Citogenètica d'alt risc: presència de del (17p) i/o t(4;14) i/o t(14;16).
***LDH alta: LDH sèrica superior al límit de la normalitat.

a.5. Criteris de resposta[22,23,17]

Taula 7. Criteris de resposta de l'MM

Resposta	Criteris
Resposta completa (RC)	• Immunofixació negativa en sèrum i orina. • Desaparició de tots els plasmocitomes de parts toves. • < 5% de cèl·lules plasmàtiques en medul·la òssia. • En pacients en què la malaltia només sigui mesurable per les cadenes lliures en sèrum (mieloma oligosecretor) s'ha de considerar l'RC si s'assoleix una raó normal (entre 0,26 i 1,65) en dues determinacions consecutives, a més de la resta de criteris. **En pacients en RC es poden definir dos subgrups amb més profunditat de resposta:** Resposta completa rigorosa (RCr) (*stringent complete response* [sCR]) • Raó de cadenes lleugeres lliures normal. • Absència de cèl·lules plasmàtiques fenotípicament aberrants a la medul·la òssia per determinació amb citometria de flux multiparamètrica (≥ 4 colors) amb un recompte mínim de 3.000 cèl·lules plasmàtiques. Resposta completa molecular (RCm) • A més de tots els criteris previs d'RC, ASO-PCR negativa (sensibilidad 10^{-5}).

Resposta	Criteris
Molt bona resposta parcial (MBRP) (*Very good partial response* [VGPR])	• Proteïna M en sèrum i orina detectable per immunofixació però no per electroforesi, o bé • Reducció de la proteïna M en sèrum ≥ 90% i una quantitat de proteïna M en orina inferior a 100 mg en 24 hores (0,1 g/24 h). * En pacients en què la malaltia només es pot mesurar mitjançant les cadenes lliures en sèrum (mieloma oligosecretor) s'ha de considerar l'MBRP si s'assoleix una disminució > 90% de la diferència de nivells entre la cadena afectada i la no afectada en dues determinacions consecutives, a més de la resta de criteris.
Resposta parcial (RP)	• Reducció de la proteïna M en sèrum ≥ 50% i reducció de la proteïna M en orina ≥ 90% o inferior a 200 mg en 24 hores (0,2 g/24 h). * Si la proteïna M no és mesurable en sèrum ni orina, es necessita una reducció ≥ 50% de la diferència entre els nivells de la cadena lleugera afectada i els de la cadena no afectada; si les cadenes lleugeres lliures en sèrum tampoc són mesurables es necessita una disminució ≥ 50% del percentatge de cèl·lules plasmàtiques a la medul·la òssia sempre que el nivell basal sigui ≥ 30%. • A més del criteri previ, si en el moment basal hi havia plasmocitomes mesurables de parts toves, aquests s'han d'haver reduït a menys del 50% de la grandària basal.
Resposta menor (RM)	Aquesta categoria només és aplicable a pacients amb mieloma recidivant-refractari atesa la utilitat per comparar grups de pacients en estudis clínics. Cal considerar sempre un apartat específic de la malaltia estable i en la comunicació de resultats s'ha de separar de l'RP. • Reducció de la proteïna M en sèrum ≥ 25% però ≤ 49% i reducció de la proteïna M en orina de 24 hores entre el 50 i el 89%, però encara superior a 200 mg en 24 hores (0,2 g/24 h). • A més del canvi de criteri previ, reducció de la grandària dels plasmocitomes de parts toves entre el 25-49% si hi havia plasmocitomes mesurables en la situació basal. • Inexistència de creixement en nombre o grandària de les lesions osteolítiques basals (l'aparició d'una fractura per compressió no exclou la resposta).
Malaltia estable (EE) (Stable disease [SD])	• No té criteris de C, MB o RP però tampoc de progressió (cal incloure l'RM com a subgrup de l'EE).
Progressió o malaltia progressiva (EP) (Progressive disease [PD])	• **Augment ≥ 25% respecte al nivell més baix assolit de qualsevol dels paràmetres següents:** -Proteïna M en sèrum (amb augment absolut ≥ 0,5 g/dl). -Proteïna M en orina (amb augment absolut ≥ 200 mg/24 h). -En pacients sense component M mesurable en sèrum ni en orina, augment absolut ≥ 10 mg/l de la diferència entre els nivells de cadena lleugera afectada i no afectada. -Percentatge de cèl·lules plasmàtiques en medul·la òssia (amb increment absolut ≥ 10%). -Noves lesions òssies o plasmocitomes de parts toves o augment de grandària dels presents en el moment basal. • **Aparició d'hipercalcèmia (calci sèric corregit > 11,5 mg/dl) atribuïble només al mieloma.**

Resposta	Criteris
Recaiguda clínica	**La recaiguda clínica requereix un o més dels paràmetres següents:** • Indicadors directes d'augment de la malaltia i/o disfunció orgànica (criteris CRAB) atribuïbles a la proliferació clonal de cèl·lules plasmàtiques subjacent (no s'utilitza en càlcul de temps de progressió o progressió lliure de malaltia, però es valora com una dada que pot ser reportada opcionalment en la pràctica clínica). • Desenvolupament de nous plasmocitomes de teixit tou o de lesions òssies. • Increment definit en la grandària de plasmocitomes existents o de lesions òssies. Un augment definitiu es descriu com un augment del 50% (i almenys 1 cm) en mesuraments seriats mitjançant la suma dels productes d'entrecreuament de diàmetre de lesions mesurables. • Hipercalcèmia (> 11,5 mg/dl). • Disminució de l'hemoglobina ≥ 2 g/dl no associada al tractament. • Augment en la creatinina sèrica de 2 mg/dl o superior des de l'inici del tractament i atribuïble a mieloma. • Hiperviscositat associada a la paraproteïna sèrica.
Recaiguda des d'RC (Només per a supervivència lliure de malaltia)	**Un o més dels paràmetres següents:** • Reaparició de la proteïna M en sèrum o orina per immunofixació o electroforesi. • Desenvolupament de ≥ 5% de cèl·lules plasmàtiques en medul·la òssia. • Aparició de qualsevol altre símptoma de progressió (p. ex., nou plasmocitoma, lesions lítiques a l'os o hipercalcèmia tal com es descriu a sota).
Recaiguda des d'EMR negativa (Només per a supervivència lliure de malaltia)	**Un o més dels paràmetres següents:** • Pèrdua de l'estat d'EMR negativa (evidència de cèl·lules plasmàtiques clonals per citometria de flux o NGS o positivitat de prova d'imatge per recurrència del mieloma). • Reaparició del component monoclonal en sèrum o orina per immunofixació o electroforesi. • Desenvolupament de ≥ 5% de cèl·lules plasmàtiques en medul·la òssia. • Aparició de qualsevol altre símptoma de progressió (p. ex., nou plasmocitoma, lesions lítiques a l'os o hipercalcèmia tal com es descriu a sota).

Totes les categories de resposta han de ser confirmades en dues avaluacions consecutives, practicades en qualsevol moment, però abans de començar un nou tractament. La valoració de medul·la òssia no requereix confirmació. No cal practicar proves d'imatge per valorar la resposta excepte si hi ha sospita clínica de progressió. Les categories RC, RP i EE també requereixen que no hi hagi evidència de malaltia progressiva.

El 2016 s'han publicat uns criteris addicionals que inclouen el de malaltia mínima residual negativa en pacients en RC mitjançant l'anàlisi de medul·la òssia (Next Generation Flow o Next Generation Sequencing [NGS]) i les tècniques d'imatge.[17]

Taula 8. Criteris d'EMR negativa segons IMWG

Resposta	Criteris[1]
EMR negativa sostinguda (*sustained MRD-negative*)	EMR negativa en medul·la òssia (per citometria de flux Next Generation Flow i/o Next Generation Sequencing [NGS]) i per imatge tal com es defineix a sota, confirmada com a mínim amb un any de diferència.[2] Es poden utilitzar avaluacions subseqüents per especificar més bé la durada de la negativitat (p. ex., EMR negativa a 5 anys, etc.).
EMR negativa per citometria de flux (*flow-MRD negative*)	Absència de cèl·lules plasmàtiques clonals aberrants mitjançant citometria de flux (Next Generation Flow)[3] en aspirat de medul·la òssia utilitzant el procediment estàndard segons EuroFlow per a la detecció d'EMR en mieloma múltiple (o un mètode equivalent validat) amb un mínim de sensibilitat d'1 en 10^5 cèl·lules nucleades o superior.
EMR negativa per seqüenciació	Absència de cèl·lules plasmàtiques clonals mitjançant NGS en aspirat de medul·la òssia en el qual la presència d'un clon es defineix com almenys de 2 lectures de seqüència idèntiques obtingudes després de la seqüenciació de l'ADN de l'aspirat de medul·la òssia utilitzant la plataforma Lymphosight® (o un mètode equivalent validat) amb un mínim de sensibilitat d'1 en 10^5 cèl·lules nucleades o superior.[4]
Imatge + EMR negativa	EMR negativa definida per citometria de flux (Next-Generation Flow) o NGS i desaparició de cada àrea d'increment del radiotraçador detectada mitjançant PET-TC basal o previ o disminució a un SUV [standarised uptake value] inferior al del pool sanguini mediastínic o al del teixit normal circumdant.[5]

[1] Totes les categories de resposta requereixen dues avaluacions consecutives en qualsevol moment abans de la implantació de qualsevol nou tractament. Per a l'EMR no calen dues avaluacions consecutives, però es recomana tenir la informació d'EMR després de cada fase de tractament (p. ex., després de la inducció, HDT/ASCT, consolidació, manteniment). Les proves d'EMR només s'han de començar quan se sospita remissió completa (RC). Totes les categories d'EMR també requereixen que no hi hagi evidència de lesions òssies noves o progressives si es van fer estudis radiològics. No es requereixen estudis radiològics per complir aquests requisits de resposta, excepte l'FDG-PET per a l'EMR.

[2] Quan es reporti EMR negativa sostinguda s'ha d'esmentar el mètode utilitzat (p. ex., EMR negativa sostinguda per citometria de flux, EMR negativa sostinguda per seqüenciació).

[3] La citometria de flux de medul·la òssia ha de complir les guies de Next Generation Flow (NGF).[26]

[4] L'assaig de seqüenciació d'ADN en medul·la òssia s'ha de fer utilitzant un mètode validat com ara Lymphosight® (Sequenta).

[5] Criteris utilitzats per Zamagni et al. i el panell expert (IMPeTUs).[27,28] Les imatges s'han de fer una vegada determinada l'EMR negativa per MFC o NGS.

B. Tractament primari del mieloma múltiple i del plasmocitoma: revisió de l'evidència i recomanacions

b.1. Plasmocitoma solitari

b.1.1. Plasmocitoma solitari ossi

Les característiques clíniques del plasmocitoma solitari ossi inclouen el dolor com a símptoma predominant, que es pot acompanyar d'afectació neurològica per compressió o contigüitat i/o fractures patològiques. Es localitza preferentment a l'esquelet axial, tot i que pot afectar qualsevol os de l'economia. El diagnòstic es basa en la verificació histològica de la lesió primitiva i l'absència de signes de malaltia sistèmica (medul·la òssia amb menys del 10% de cèl·lules plasmàtiques, component monoclonal absent o de poca importància i absència de signes CRAB). L'RMN és d'elecció en els plasmocitomes de l'esquelet axial.[29,30] Els plasmocitomes solitaris d'origen ossi presenten un índex de transformació en mieloma múltiple a 5 i 10 anys del 51% i el 72%, respectivament.[31]

Tractament

La radioteràpia és el tractament d'elecció. La cirurgia té un paper mal definit, però pot ser necessària com a tractament estabilitzador de la columna. En aquests casos, l'estabilització quirúrgica de columna s'ha de completar posteriorment amb el tractament específic del plasmocitoma mitjançant radioteràpia amb intenció radical. Atesa la relativa raresa del plasmocitoma solitari, les bases del tractament amb radioteràpia només procedeixen d'estudis retrospectius.

La dosi mínima necessària per obtenir un control local adequat de la malaltia és de 35 Gy.[32] Diferents autors recomanen dosis que van des de 35 Gy a 40 Gy o superiors.[32–35] Les recomanacions publicades per l'United Kingdom Myeloma Forum[36] són d'un mínim de 40 Gy en 20 fraccions. S'ha descrit una relació entre dosi i control local en funció del volum tumoral.[34,37,38,67,69,59] Així, en lesions de més de 5 cm les dosis recomanades són entre 40-50 Gy. Les guies de l'ILROG[39,40] recomanen dosis de 35 a 40 Gy per a lesions < 5 cm i dosis de 40-50 Gy per a lesions ≥ 5 cm. El CTV ha d'incloure el GTV amb un marge de 0,5 a 3 cm en funció de la localització i respectant estructures anatòmiques. A les NCCN versió 1. 2020, les dosis recomanades són de 40-50 Gy a 1,8-2 Gy/fracció *involved field*.[41]

Recomanació

La radioteràpia és el tractament d'elecció en el maneig del plasmocitoma solitari ossi. S'ha d'irradiar l'àrea amb un marge afectat suficient en funció de la localització i respectant estructures anatòmiques. Es recomana administrar dosis entre 40-50 Gy. En casos seleccionats (< 5 cm) es podria administrar una dosi no inferior a 35 Gy amb esquema normofraccionat, tret que interessi escurçar el temps de tractament per edat avançada, comorbiditats, distància, etc.

b.1.2. Plasmocitoma solitari extramedul·lar

El plasmocitoma solitari extramedul·lar (SEP) és una entitat encara menys freqüent, en la qual les cèl·lules clonals afecten teixits tous en absència de malaltia sistèmica detectable. En comparació amb el plasmocitoma ossi, l'evolució a mieloma múltiple és poc freqüent (10% a 30% a 10 anys). En la major part de casos (80%) es localitza, en el tracte respiratori superior, el cap i el coll.[42–46] definitoris (segons l'International Myeloma Working Group) són: tumor extramedul·lar de cèl·lules plasmàtiques clonals, sense afectació de medul·la òssia i sense altres lesions òssies a distància ni afectació d'altres òrgans (ni anèmia, ni hipercalcèmia ni insuficiència renal).[47] Els símptomes més freqüents són els relacionats amb l'afectació local: massa nasal, obstrucció nasal, dolor i epistaxi.[42] L'RM és d'elecció per a les lesions que afecten teixits tous i per als plasmocitomes localitzats a l›àrea del cap i el coll. La PET és necessària per aclarir l›abast de la malaltia extramedul·lar i establir si la lesió és única.[45]

Tractament

El tractament d'elecció és la radioteràpia, amb un control local d'entre el 80-100.[42,44] S'ha d'incloure el tumor primari amb un marge de 0,5 a 3 cm.[48] La dosi que ha de rebre el volum diana ha de ser d'entre 40 i 50 Gy (mínim 50 Gy en tumors més grans de 5 cm). Fraccionament: 1,8-2 Gy/sessió. Es pot utilitzar cirurgia en cas de tumors petits i quan suposi un risc acceptable de seqüeles.[43,49,50] El tractament amb irradiació dels ganglis regionals és controvertit i no es recomana excepte en casos de malaltia bulky o quan hi ha malaltia ganglionar provada.[49] La recidiva regional es pot rescatar quirúrgicament o amb radioteràpia i no augmenta el risc de progressió o mieloma.

Recomendació

La radioteràpia és el tractament d›elecció del plasmocitoma solitari extramedul·lar. L›àrea afectada s'ha d'irradiar amb un marge suficient (0,5 a 3 cm) a una dosi de 40 a 50Gy.

b.2. Tractament de primera línia del mieloma múltiple

El tractament del mieloma es basa en combinacions d'agents actius capaços d'induir una resposta completa o parcial en la majoria de pacients, típicament combinacions d'inhibidors del proteosoma amb immunomoduladors i corticoides i/o alquilants i, més recentment, anticossos monoclonals. Aquest tractament s'anomena d'inducció i té una durada limitada. En els pacients amb un estat general adequat, la intensificació amb dosis altes de melfalan i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics ha demostrat millorar la qualitat de la resposta obtinguda amb el tractament d'inducció. Després d'un tractament d'inducció, seguit o no d'intensificació, els pacients en resposta es beneficien d'un tractament continuat de manteniment, habitualment amb algun dels fàrmacs emprats en la inducció i que sigui factible administrar de forma prolongada. Els pacients en recaiguda es poden beneficiar de combinacions similars amb la incorporació de fàrmacs diferents dels que han fracassat en la línia o línies prèvies de tractament.

b.2.1. Tractament d'inducció en pacients candidats a trasplantament autòleg

Els pacients de nou diagnòstic, d'edat fins a 65-70 anys i sense comorbiditats greus, han de ser considerats candidats a trasplantament autòleg d'acord amb l'evidència disponible. El tractament d'inducció en aquests pacients ha de ser el que presenti una millor relació entre eficàcia, en termes de profunditat de resposta, i toxicitat i que no inclogui fàrmacs que puguin reduir la capacitat de mobilització de progenitors.

La combinació de bortezomib, talidomida i dexametasona (VTD) va demostrar superioritat en tres estudis fase III aleatoritzats sobre els estàndards previs de talidomida i dexametasona (estudi del grup italià GIMEMA [GIMEMA MM-BO 2005][51] i el Grup Espanyol de Mieloma [GEM]) o bortezomib i dexametasona (estudi de l'Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM)) i disposa d'indicació per l'EMA i preu-reemborsament al nostre país. Les dosis i nombre de cicles de tractament no són iguals en els tres estudis pivotals, però sembla que els millors resultats en termes de resposta després de la inducció són els de l'estudi del grup GEM, en el qual es van administrar 6 cicles d'inducció de 28 dies de durada incloent en cada cicle 4 dosis de bortezomib 1,3 mg/m^2 dies 1, 4, 8 i 11, 8 dosis de dexametasona (40 mg dies 1-4, 9-12) i talidomida contínua escalant-la de 50 a 200 mg/dia segons tolerància. El principal efecte indesitjat que cal controlar amb l'esquema VTD és la neuropatia perifèrica, que pot ser deguda tant a bortezomib com a talidomida.

La combinació de bortezomib, lenalidomida i dexametasona (VRD) ha estat extensament avaluada en pacients candidats o no a TPH[52–54] i probablement és tan eficaç com l'anterior i menys tòxica. Malgrat això, cap estudi inclou una comparació directa amb VTD.

Més recentment, diversos estudis fase II i III han avaluat el benefici d'afegir un anticòs monoclonal anti-CD38 (daratumumab o isatuximab) a una combinació d'inhibidor del proteosoma, immunomodulador i dexametasona (VTD, VRD o KRD). De tots ells, l'únic que ja ha publicat resultats és l'estudi CASSIOPEIA, que compara l'estàndard VTD amb VTD associat a daratumumab.[55] Aquest estudi encara té un seguiment curt (18 mesos), però detecta una taxa superior de respostes completes estrictes (29%

vs 20%) i supervivència lliure de malaltia (93% vs 85%) a 18 mesos (HR 0,47 [0,33-0,67], p < 0,0001). Aquest esquema ha obtingut l'aprovació de l'FDA i una opinió favorable de l'EMA però encara no ha estat avaluat per les autoritats estatals.

b.2.2. Intensificació amb altes dosis de melfalan i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics

La quimioteràpia a altes dosis té com a objectiu reduir encara més la malaltia residual present després de la inducció per aconseguir una resposta de la màxima qualitat possible.[56,57] Independentment de la inducció utilitzada, la taxa de respostes completes obtingudes després de la inducció i la profunditat d'aquestes respostes augmenten després del procediment.[58,59]

Els estudis que han avaluat dosis altes de melfalan i TPH respecte a estratègies alternatives de consolidació han demostrat de manera sistemàtica millor SLP i SG a la branca de TPH.[53,60–62] Melfalan (200 mg/m^2) és el règim de condicionament estàndard.[63–70] La dosi de melfalan s'ha d'ajustar en casos que presenten insuficiència renal. És recomanable obtenir progenitors per a dos procediments (> 4M CD 34/kg) en la mobilització en previsió d'un eventual segon trasplantament.

Trasplantament en pacients resistents al tractament d'inducció

En pacients que no aconsegueixin una resposta parcial durant la inducció (malaltia estable) s'ha de valorar de manera individualitzada si el TPH s'ha de practicar de totes maneres o s'ha d'iniciar un tractament de segona línia. En pacients amb progressió franca durant la inducció està indicat un tractament alternatiu de segona línia. Si la resposta al tractament de segona línia és adequada, s'ha de valorar interrompre'l i fer el TPH en segona línia.

Procediments alternatius d'intensificació. Trasplantament autòleg en tàndem i tàndem auto-al·lo

Hi ha dades indirectes i d'assaigs clínics no aleatoritzats en favor de practicar dos procediments de TPH autòleg en pacients de risc. Se'n podrien beneficiar els pacients d'alt risc citogenètic en els quals la resposta després de la inducció i el TPH es deu bàsicament al benefici del TPH, però que tot i així no aconsegueixen la resposta completa després d'aquest. En atenció al baix nivell d'evidència del TPH en tàndem, però atès el mal pronòstic d'aquests pacients amb un tractament estàndard, es recomana valorar la possibilitat d'un TPH en tàndem de manera individualitzada en pacients amb les característiques descrites prèviament.

La combinació de TPH autòleg i al·lotrasplantament d'intensitat reduïda podria beneficiar pacients de molt alt risc després de resposta al tractament estàndard, tot i que l'evidència és poc consistent en diversos assaigs clínics.[71–73] S'ha de valorar la inducció seguida de TPH autòleg i al·logènic d'intensitat reduïda en pacients amb leucèmia de cèl·lules plasmàtiques primària. Aquests pacients no estan representats en cap dels assaigs clínics pivotals a què hem fet referència prèviament i presenten un pronòstic infaust amb un abordatge estàndard (vegeu *annex* 3).[62,74–85]

b.2.2. Manteniment post-TPH

Després d'una inducció òptima i un trasplantament de progenitors, almenys el 50% dels pacients continuen amb malaltia detectable per mètodes d'alta sensibilitat. El tractament de manteniment post-TPH ha demostrat eficàcia en assaigs fase III aleatoritzats respecte a l'abstenció terapèutica. Diferents tractaments de manteniment utilitzats (interferó, glucocorticoides, talidomida o bortezomib) presenten un perfil de seguretat que en dificulta el maneig a llarg termini i en limita el benefici terapèutic. L'únic fàrmac aprovat com a manteniment al nostre país és lenalidomida.

Tres estudis randomitzats fase 3 han analitzat el paper del manteniment amb lenalidomida post-TASPE.[80,81,86] L'objectiu primari d'aquests tres estudis va ser l'SLP i els tres van demostrar una reducció del risc de progressió o mort amb lenalidomida de manteniment vs placebo/observació. A més a més, l'estudi més sòlid va demostrar un augment significatiu de l'SG.[81] El benefici en termes d'SLE i SG es va confirmar en una metanàlisi dels tres assaigs.[87]

L'inhibidor del proteosoma oral ixazomib també ha evidenciat eficàcia com a manteniment respecte a placebo.[88] Presenta un perfil de toxicitat més baix que bortezomib o carfilzomib i una posologia més adequada per al tractament prolongat, però de moment el manteniment amb ixazomib no ha estat aprovat per l'EMA.

També es troba pendent de resultats el tractament de manteniment amb daratumumab (EC CASSIOPEIA).

Recomendació

El grup encarregat de l'elaboració d'aquesta guia considera que, davant l'existència de combinacions emergents de toxicitat acceptable i eficàcia com a mínim igual que la dels tractaments aprovats, els pacients de nou diagnòstic s'han d'incloure en assaigs clínics explorant induccions i manteniments optimitzats sempre que sigui possible.

La combinació assistencial autoritzada i reemborsada és bortezomib, talidomida i dexametasona (VTD). Grau d'evidència IA. Es recomanen 6 cicles de tractament segons la pauta especificada a l'apèndix.

El grup d'experts també reconeix la combinació de BTZ/LEN/DEXA (VRD) com a possiblement menys tòxica i almenys tan eficaç com l'anterior i la combinació de BTZ/TAL/DEXA/daratumumab (VTD-D) com a probablement més eficaç que la recomanada, per la qual cosa la present recomanació serà revisada quan hi hagi condicions de preu-reemborsament per a les combinacions esmentades.

En pacients que assoleixin almenys una malaltia estable després de la inducció s'ha de fer, si no hi ha contraindicació, un tractament d'intensificació amb melfalan a dosis altes (200 mg/m^2) (nivell d'evidència IA) i un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

El condicionament amb melfalan 200 mg/m^2 s'ha d'ajustar en pacients amb insuficiència renal (nivell d'evidència IA). Es recomana mobilitzar progenitors hemopoètics en quantitat suficient per a dos procediments (> 4M CD34/kg) (nivell d'evidència IIB).

Els pacients en progressió durant la inducció no són candidats a TPH en primera línia, però s' ha de valorar el TPH en cas de resposta al tractament de rescat. Els pacients amb malaltia estable després de la inducció sí que es poden beneficiar del TPH (nivell d'evidència IIB), però aquesta opció s'ha de valorar de manera individualitzada amb relació a un tractament de segona línia i un TPH després d'aquest.

El TPH autogènic en tàndem o el TPH autogènic seguit de TPH al·logènic amb condicionament d'intensitat reduïda s'ha de valorar de manera individualitzada en pacients amb les característiques de molt mal pronòstic descrites a l'apartat anterior.

S'aconsella el tractament de manteniment iniciant-lo després de la recuperació de xifres hemoperifèriques o al cap de 90-100 dies del TPH en els pacients en ≥ RP post-TASPE. El tractament recomanat és lenalidomida 10 mg/dia fins a progressió (nivell d'evidència IA).

Tabla 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
89	Cavo *et al.* *Blood* 2007	- Fase III, aleatoritzat - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	480	- Exptal: borte/ tal/ dexa (VTD) x 3 ciclos. - Ctrl: tal/dexa x 3 ciclos Doble auto-TPH posterior		(IC 95%)	200				Anàlisi per ITT.
					Objectius principals:						
					TR (RP + RC) pre-1r TPH:	92%	78,5%	13,5%	< 0,001		
					Taxa d'RC pre-1r TPH:	21%	6%	15%	< 0,001		
					TR (≥ VGPR) pre-1r TPH:	61%	30%	31%	< 0,001		
					Objectius secundaris:						
					SLP a 2 a:	90%	80%	10%	0,009		
					Neuropatia perif. grau 3-4:	9%	2,5%	6,5%	0,005		
51	Actualització *Cavo et al.* (GIMEMA) *The Lancet* 2010	,,	,,	,,		236	238				Anàlisi per ITT. Seguiment de 36 mesos.
					Objectiu principal:						
					TRC + nCR postinducció:	31%	11%		< 0,0001		
					Objectius secundaris:						
					T RC + nCR post doble auto-TPH i consolidació	62%	45%		0,0002		
					TTP o recaiguda a 3 anys	29%	39%		0,0061		
					PFS a 3 anys:	68%	56%		0,0057		
					SG a 3 anys	86%	84%		0,30		
					EA grau 3-4:	56%	33%		< 0,0001		
59	Actualització Cavo *et al.* (GIMEMA) *Blood* 2012	,,	321	,,		160	161				Anàlisi per protocol (inclou 321 pacients).
					Objectiu principal:						
					TRC + nCR postinducció:	33,1%	13,7%		0,0001		
					Objectius secundaris:						
					T RC + nCR post doble auto-TPH i consolidació	73,1%	60,9%		0,020		
					TTP o recaiguda a 3 anys	39%	52%		0,040		
					PFS a 5 anys:	62%	49%		0,042	0,69 [0,48-0,99]	
					SG a 3 anys	90%	88%		0,395	0,72 [0,33-1,54]	
					EA	16,2%	4,9%			0,001	

Tabla 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
58	Rosiñol *et al.* *Blood* 2012	- Fase III, aleatoritzat - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	386	- Br1: borte/tal/ dexa (VTD) x 6 cicles - Br2: VBMCP/ VBAD x 4 borte x 2 cicles - Ctrl: tal/dexa x 6 cicles Auto-TPH posterior		VTD: 130	Br1:126	Br2: 129			Anàlisi per ITT. Seguiment de 35,2 mesos.
					Objectius principals:						
					TRC postinducció:	35%	14%	21%	0,001 0,01		
					Taxa d'RC post auto-TPH:	29%	39%	6%	0,004 0,2		
					Objectius secundaris:						
					PFS a 2 anys	56,2 mesos	28,2	35,3	0,01		
					SG a 4 anys	74%	65%	70%	NS		
					EA gr 3-4:	14%	5%	9%	0,01 NS		
54	Rosiñol 2019 Blood	,,				Després de TPH	Després de consolidació				
					Resposta parcial o millor	372 (81,2)	369 (80,6)				
					Resposta completa	202 (44,1)	230 (50,2)				
					Molt bona resposta parcial	142 (31,0)	116 (25,3)				
					Resposta parcial	28 (6,1)	23 (5,0)				
					Molt bona resposta parcial o millor	344 (75,1)	346 (75,5)				
					Malaltia estable	6 (1,3)	1 (0,2)				
					Progressió de la malaltia	4 (0,9)	1 (0,2)				
					No avaluable	76 (16,6)	87 (19,0)				

Tabla 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
90	Moreau P *et al.* IFM *Blood* 2011	- Fase III, aleatoritzat, obert - Pacients amb MM no tractats prèviament, candidats a TPH	199	-Exptal: VTD x 4 cicles -Ctrl: VD x 4 cicles Auto-TPH posterior		100	99				Mediana de seguiment de 32 mesos.
					Objectiu principal:						
					TRC postinducció:	13%	12%		0,74		
					Objectius secundaris:						
					T R (RC + VGPR) postinducció	49%	36%		0,05		
					T R (RC + VGPR) post auto-TPH	74%	58%		0,02		
					Neuropatia perifèrica G 3-4:	3%	11%		0,03		
91	Mai EK *et al.* *Leukemia* 2015	- Fase III, prospectiu, obert - Randomitzat	504	-Ctrl PAD -Exptal: VCD -Auto-TPH posterior -Consolidació amb LENA		251					Estudi encara en marxa. La consolidació i el manteniment amb LENA es van aleatoritzar a 2 a fins a RC.
					Objectiu principal:						
					≥ VGPR	37,0% (93)	34,3 (86%)		0,58		
					Objectius secundaris:						
					≥ CR	8,4%(21)	4,4 % (11)		0,10		
					≥ PR	72,1% (181)	78,1% (196)		0,15		
92	Durie *et al.* *The Lancet* 2017 SWOG S0777	- Fase III, prospectiu, obert - Randomitzat	525	-Ctrl RD -Exptal: VRD		242	229				
					Objectiu principal:						
					SLP (mesos)	43 [39–52]	30 [25–39]		0,0018	0,712 IC 96%[0,560–0,906]	
					Objectius secundaris:						
					SG	75	64		0,0125	0,709 95% IC[0,524–0,959]	
					TRG	72,7%	66,8%				
					Seguretat	**Esdeveniments adversos més comuns:** Hematològics (≥ grau 3): anèmia, limfopènia, neutropènia i trombocitopènia No hematològic (≥ grau 3) fatiga, neuropatia sensorial, hiperglucèmia, trombosi o embòlia, hipocalèmia, feblesa muscular, diarrea i deshidratació. Neurològics (≥ grau 3) VRD vs RD (33% vs 11%; p < 0,0001).					

Tabla 9. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
53	Attal *et al.* NEJM 2017	- Fase III, prospectiu, obert - Randomitzat	700	Inducció VRD (x 3 cicles) i randomització consolidació: Ctrl melfalan + TPH VDR (x 2) -Exptal: VRD (x 5 c) -Lenalidomida 10 mg (a partir del 3r mes 15 mg opcional)	**Objectiu principal:**						
					SLP	36	50		P < 0,001	0,65 IC[0,53 -0,80]	
					Objectius secundaris:						
					SG als 4 anys	82%	81%		0,87	1,16[0,80-1,68]	
					EA	Esdeveniments adversos grau 3 o 4 significativament més comuns en el grup de TPH que RVD: hematològics (95% respecte a 64%, P < 0,001), gastrointestinals (28% respecte a 7%, P < 0,001) i infeccions (20% respecte a 9%, P < 0,001).					
54	Rosiñol *et al. 2019*	- Fase III, prospectiu, obert - Randomitzat	458	VRD x 6 seguit de busulfan IV 9,6 mg/kg + melfalan 140 mg/m² vs melfalan 200 mg/²	Objectiu principal: SLP. No es reporta perquè les dades no són prou madures. Resta de resultats: la taxa d'RC al final de la teràpia d'inducció va ser del 33,4% (a l'anàlisi estricta 26,2%) i la taxa de VGPR o millor va ser del 66,6%. Es van observar taxes similars en pacients amb citogenètica d'alt risc (taxa d'RC, 34,8%; taxa de VGPR o millor, 70,7%).						Dades de supervivència immadures.
55	Moreau *et al.* CASSIOPEIA 2019	- Fase III, prospectiu, obert - Randomitzat	1.074	Part 1: 4 cicles pre-TPH i 2 post - Ctrl: VTD - Exptal: VTD-daratumumab Part 2: - Observació vs manteniment		543	542				
					Objectiu principal:						
					Resposta completa després de consolidació	157 (29%)	110 (20%)		0,0010	1,60	
					Objectius secundaris:						
					SLP 18 mesos	93% [90–95]	85% [81–88]		p < 0,0001	0,47 [0,33–0,67]	
					SG	NA	NA			0,43 [0,23–0,80]	
					EA	251 (47%)	81%		0,87	1,16[0,80-1,68]	

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; borte: bortezomib; dexa: dexametasona; tal: talidomida; VAD: vincristina/doxorubicina/dexa; VBCMP: vincristina/carmustina/ciclofosfamida/melfalan/prednisona; VBAD: vincristina/carmustina/doxorubicina/dexametasona; DCEP: dexa/ciclofosfamida/etopòsid/platí; PAD: bortezamib + doxorubicina + dexametasona; VCD: bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona; LENA: lenalidomida; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; med: mediana; gr: grau; tract: tractament; postind: postinducció; mant: manteniment; TR: taxa de resposta; RP: resposta parcial; RC: resposta completa; nRC: gairebé RC; VGRP: molt bona RP; RG: resposta global; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TTP: temps fins a la progressió; NS: no significatiu; NA: no assolida; EA: efectes adversos; ITT: intenció de tractament; setm: setmana; m: mes; d: dia; TP, temps fins a la progressió.

Tabla 10. Avaluació de l'evidència sobre la intensificació i l'autotrasplantament de progenitors hematopoètics

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
63	Moreau *et al.* *Blood* 2002 IFM 9502	- Fase III, aleatoritzat	282	VAD x 3 mobilització condicionament: - Exptal: melfalan 200 mg/m². - Ctrl: melfalan 140 mg/m² + TBI Manteniment amb IFN a les dues branques		142	140				S'aleatoritzen el 70,7% dels pacients inclosos inicialment (n = 399). Grups equilibrats. MM simptomàtic, < 65 a, candidats a TPH, NTP. Med. seguiment: grup exptal 20 m, grup ctrl 20,5 m.
					Objectius principals:						
					Taxa d'RC post-TPH:	35%	29%	6%	0,41		
					TR (RC+VGPR) post-TPH:	55%	43%	12%	0,06		
					Objectius secundaris:						
					SG (med, m):	NA	43				
					SG a 45 m:	65,8%	45,5%	20,3%	0,05		
					SLA (med, m):	20,5	21	0,5	0,6		
					Hospitalització post-TPH (med, d):	19	23	4	< 0,001		
					Dies d'ATB iv post-TPH (med):	8	11	3	< 0,001		
					Mucositis grau 3-4:	30%	51%	21%	< 0,001		
93	Attal *et al.* *N Engl J Med* 2003	- Fase III, aleatoritzat	399	VAD x 3-4 mobilització: - Exptal: auto-TPH x 2 - Ctrl: auto-TPH x 1 Manteniment amb IFN a les dues branques		200	199				Anàlisi per ITT. MM estadi DS II-III, < 65 a, NTP. Grups equilibrats. - Grup exptal: 78% arriben al 2n TPH. - Grup ctrl: 85% se sotmeten a auto-TPH. Med seguiment: 75 m.
					Objectiu principal:						
					TR (RC+VGPR) post-TPH:	50%	42%	8%	0,10		
					Objectius secundaris:						
					SLA (med, m):	30	25	5	0,03	TPH tàndem millora significa-tivament l'SG	
					SLA a 7a:	20%	10%	10%			
					SLR (med, m):	36	29	7	< 0,01		
					SLR a 7a:	23%	13%	10%			
					SG (med, m):	58	48	10	0,01		
					SG a 7a:	42%	21%	21%			
					Objectius:						
					TR (RC+VGPR):	60%	40%	20%	0,0006	TPH tàndem no millora significa-tivament l'SG	
					SLA (med, m):	46	33				
					SLA a 5a:	44%	25%				
					SLP (med, m):	46	33		0,001		
					SLP a 5a:	45%	26%				
					SG (med, m):	760	78		0,9		
					SG a 5a:	64%	60%				

Tabla 10. Avaluació de l'evidència sobre la intensificació i l'autotrasplantament de progenitors hematopoètics

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
94	Palumbo *et al.* *NEJM* 2014	- Fase III, aleatoritzat - Pacients amb MM estadi DS I-III, < 65 a, candidats a TPH, no tractats prèviament	273	Lenalidomida + dexa x 4 cicles - Exptal: melf-PDN-len x 6 - Ctrl: melfalan 200/m2 x 2 cicles + auto-TPH x 1	Objectiu principal: SLP (med. m) Objectiu secundari: SG-4 a	22,4 65,3%	43,0 81,6%	< 0,001 0,44 0,02 0,55 La consolidació amb dosis altes de melfalan i posterior auto-TPH millora l'SLP i l'SG en comparació amb la teràpia MPR			Grups equilibrats. Med seguiment 51,2 m. Segona aleatorització manteniment: amb lenalidomida o placebo.
64	Boccadoro *et al.* *JCO* 2013	- Fase III, aleatoritzat - Pacients amb MM estadi DS I-III, < 65 a, candidats a TPH, no tractats prèviament	402	Lenalidomida + dexa x 4 cicles - Exptal: melf-PDN-len x 6 - Ctrl: melfalan 200/m2 x 2 cicles + auto-TPH x 1	Objectiu principal: SLP (med. m) Objectiu secundari: SG 4 a	25 72%	39 70%	< 0,0002 1,66 0,71 1,08 La consolidació amb dosis altes de melfalan i posterior auto-TPH millora l'SLP en comparació amb la teràpia MPR. No hi ha diferències en SG			Grups equilibrats. Med. seguiment 45 m. Segona aleatorització manteniment: amb lenalidomida o placebo.
64	Gay F *et al.* *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013	- Fase III, aleatoritzat - Pacients amb MM estadi DS I-III, < 65 a, candidats a TPH, no tractats prèviament	389	Lenalidomida + dexa a dosis baixes x 4 cicles - Exptal: ciclof-dex-len x 6 - Ctrl: melfalan 200/m2 + auto-TPH x 1	Objectiu principal: SLP-2 anys (%) Objectiu secundari: SG (%)	61 92%	72 88%	0,02 0,32 La consolidació amb dosis altes de melfalan i posterior auto-TPH millora l'SLP en comparació amb la teràpia CDR. No hi ha diferències en SG			Grups equilibrats. Med. seguiment 27,4 m.
53	Attal *et al.* *NEJM* 2017	Ver tabla esquemas de inducción									

Exptal: experimental; ctrl: control; EC: assaig clínic; MM: mieloma múltiple; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; VMCP: vincristina/melfalan/ciclofosfamida/prednisona; BVAP: vincristina/carmustina/doxorubicina/prednisona; VAD: vincristina/doxorubicina/dexa; TBI: irradiació corporal total; IFN: interferó; ATB: antibiòtic; DS: sistema Durie i Salmon; TR: taxa de resposta; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; VGRP: molt bona RP; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SG: supervivència global; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SLP: supervivència lliure de progressió; ES: significatiu; NA: no assolit; tract: tractament; a: any; m: mes; d: dia, NTP: no tractats prèviament.

Tabla 11. Estudis que avaluen el manteniment després de TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats							Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)		RAR	p	HR (IC 95%)	
95	Attal *et al.* *Blood* 2006 (IFM) 2	Fase III aleatoritzat MM STM < 65 sense tract previ	597	MAN: fins a progressió B1: placebo B2: pamidronat B3: talidomida 400 mg/d + pamidronat		Br1(200)	Br2 (196)		B3 (201)			SEG: Branca 1: 40 m (28-63). Branca 2: 39 m (29-64). Branca 3: 39 m (30-63).
					Objectiu principal:							
					SLE a 3 anys	36%	37%	52%		P 0,009		
					Objectiu secundari:							
					SLR	38%	39%	51%		P 0,008		
					SG	77%	74%	87%		P 0,04		
96	HOVON-65 GMMG-HD4 Sonneveld. *et al.* *JCO* 2012	Fase III aleatoritzat MM STM < 65 sense tract previ	827	- Ctrol: I : VAD x 3 mob i melf 200 + auto-TPH. MAN Tal 50 mg/d x 2 anys - Exptal: I: PAD x 3 MOB i melf 200 + auto-TPH MAN bz 1,3/m² cada 2 setm x 2 anys		413	414					- No randomitzat del MAN. - Mediana seguiment: 41 m. - Bz ben tolerat i augmenta TR post-TPH. - MM amb citogenètica alt risc: al·lo-TPH i no van rebre manteniment.
					Objectiu principal:							
					SLP	35 m	28 m			0,002		
					Objectius secundaris:							
					ORR	78%	54%					
					CR + VGPR	42%	14%					
					SG	61%	55%			0,77 [0,60-1,00]	0,77 [0,60-1,00]	
58	PETHEMA/ GEM Rosiñol *et al.* *Blood* 2012	Fase III aleatoritzat MM STM < 65 sense tract previ	386	MAN x 3 anys: - Bz 1,3 mg/m² ev + T 100 mg/d cada 3 m - Tal 100 mg/d INF alfa 3 MU/3 vegades setm		VT (90)	T(89)	INF (87)				- Grups equilibrats. Mediana seguiment 24 mesos.
					Objectiu principal:							
					SLP	78%	63%	49%		0,01		
					Objectius secundaris:							
					RC	23%	63%	49%	NS			
					SG	-	-	-	NS			

Tabla 11. Estudis que avaluen el manteniment després de TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
81	McCarthy *et al.* (CALGB 100104) *NEJM* 2012	Fase III aleatoritzat	460	Inclusió després d'auto-TPH: - Manteniment fins a progressió - Ctrol: placebo - Exptal: LEN 10 mg/d (increment a 15 mg si ho tolera)	Objectiu principal:						- Mediana seguiment 34 mesos. - MM STM < 71 STP. Branca lena: més incidència de segones neoplàsies.
					TTP	46 m	27 m		< 0,001		
					Objectius secundaris:						
					SLP a 3 anys	66%	39%		< 0,001		
					SLA (m)	43	27				
					SG a 3 anys	88%	80%		0,03	0,62, 0,40 a 0,95	
97	Actualització a 91 mesos				mediana TTP	57,3 m	28,9 m		p < 0,0001	HR = 0,57; 95% CI, 0,46-0,71	
					SG	113,8 m	84,1 m		P = 0,0004	HR = 0,60; 95% CI, 0,46-0,80)	
98	Barlogie *et al.* *Blood* 2008 (Arkansas Group)	Fase III aleatoritzat	668	Manteniment: durant inducció-TPH-manteniment - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 400 mg/d	Objectiu principal:						MM STM < 65 STP
					SLP a 5 anys	56%	45%		< 0,001		
					Objectiu secundari:						
					SG a 8 anys	67%	65%		< 0,09		
99	Lokhorst HM) *Blood* 2010 (HOVON)	Fase III aleatoritzat	556	Manteniment: - Ctrol: INF alfa - Exptal: talidomida 50 mg/d	Objectiu principal:						MM STM < 65 STP
					SLP mitjana	43	22		< 0,001		
					Objectiu secundari:						
					SG mitjana	73	60		0,77		
100	Morgan *et al.* *Blood* 2012 (MRC UK)	Fase III aleatoritzat	820	Manteniment: fins a progressió - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 100 mg/d	Objectiu principal:						MM STM < 65 STP HR 1,9. Aquesta cohort forma part d'un estudi que avalua altres teràpies no-TPH.
						30	23				
					Objectiu secundari:						
					SG a 3 anys	75%	80%		0,26		
101	Spencer *et al.* *JCO* 2009 (Australian Group)	Fase III aleatoritzat	243	Manteniment: durant 12 mesos - Ctrol: prednisona - Exptal: talidomida 200 mg/d + prednisona	Objectiu principal:						MM STM < 65 STP
					SLP a 3 anys	42%	23%		< 0,001		
					Objectiu secundari:						
					SG a 3 anys	86%	75%		0,004		
102	Stewart *et al.* *Blood* 2013 (Canadien NCIC)	Fase III aleatoritzat	332	Manteniment: durant 4 anys o progressió - Ctrol: placebo - Exptal: talidomida 200 mg/d + prednisona	Objectiu principal:						MM STM < 65 STP Mediana seguiment 4,1 anys.
					SLP a 4 anys	32% (166 p)	14% (166 p)		0,0001	HR 0,56	
					Objectiu secundari:						
					SG a 4 anys	68%	60%		0,004	HR 077	

Tabla 11. Estudis que avaluen el manteniment després de TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
86	Palumbo *et al.* *NEJM* 2014	Fase III aleatoritzat	273	Després 1a randomització tract. consolidació - Manteniment fins a progressió - Ctrol: placebo - Exptal: lenalidomida		126	125				MM STM <65 STP - Mediana seguiment: 51,2 m. Tract. I: len + dexa. - 1r RANDO: tract. consolidació: melf-PDN-len x 6 i mel 200/m2 x 2 cicles + auto-TPH x1.
					Objectiu principal:						
					SLP a 4 anys	41,9 m	21,6 m			< 0,001	
					Objectius secundaris:						
					SG a 3 anys	88%	79,2%		0,14		
103	Jackson GH *Lancet Oncology* 2019	- Fase III obert de disseny adaptatiu	1.971	- CTD o CRD o KCRD melfalan lenalidomida 25 mg/dia (a partir del + 100) vs PBO		1.137	834				En la població global no s'han observat diferències en supervivència. No s'ha observat benefici en el manteniment en pacients no candidats a TPH.
					Objectiu principal:						
					SLP	39	20		< 0,0001	0,46 [0,41-0,53]	
					Objectius secundaris:						
					SG mediana	66-NA	61- NA				
					SG a 3 anys en candidats a TPH	87,5 %	80,2 %		0,014	0,87 [0,73-1,05]	
88	Dimopoulos *Lancet* 2019 MA TOURMALINE-MM3	- Fase III doble cec, controlat amb placebo		TPH amb MEL 200 randomització 3:2 ràtio ixazomib oral o placebo, 1, 8, 15 c/28 d x 2 anys		302	187				No es van trobar diferències en qualitat de vida.
					Objectiu principal:						
					SLP (mesos)	26,5 [23,7–33,8]	21,3 (18,0–24,7)		0,0023	0,72 [0,58–0,89]	
					Objectius secundaris:						
					Profunditat de la resposta	139 (46%)	60 (32%)				

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; DS: sistema Durie i Salmon; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; TVP: trombosi venosa profunda; MP: melfalan/prednisona; MPT: MP/talidomida; VMP: MP/bortezomib; tal: talidomida; HBPM: heparina baix pes molecular; HDT: tractament a dosis altes; TR: taxa de resposta; RC: resposta completa; nRC: gairebé RC; RP: resposta parcial; VGRP: molt bona RP; S: supervivència; SLE: S lliure d'esdeveniment; SG: S global; SLP: S lliure de progressió; TTP: temps fins a la progressió; NA: no assolit; EA: efectes adversos; setm: setmana; m: mes; a: any; gr: grau; SLE: supervivència lliure d'esdeveniments. MOB: mobilització; RANDO: randomització; MAN: manteniment; SEG: seguiment; I : inducció; STP: sense tractament previ; CTD: ciclofosfamida/talidomida/dexametasona; CRD: ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona; KCRD : carfilzomib + lenalidomida + dexametasona.

b.2.3. Tractament d'inducció de primera línia dels pacients no candidats a dosis altes de melfalan

L'objectiu principal del tractament d'inducció en els pacients amb MM no candidats a trasplantament és obtenir la millor resposta possible. La guia se centra en les combinacions avaluades en EC fase III aleatoritzats i correctament dissenyats per a pacients amb MM de nou diagnòstic i no candidats a TPH. Les branques control d'aquests assaigs són habitualment melfalan, prednisona i bortezomib com a tractament amb tres fàrmacs de durada limitada[104,105] o lenalidomida i dexametasona com a tractament continu.[106–108] La combinació aprovada melfalan/prednisona/lenalidomida (MPL)[109] no s'utilitza habitualment a causa de la toxicitat hematològica ni tampoc s'ha utilitzat com a control per avaluar combinacions posteriorment. Altres combinacions com melfalan/prednisona/talidomida (MPT), bendamustina/prednisona, bortezomib/talidomida/prednisona, (BTP)[110,111] o ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD) disposen de dades amb menys grau d'evidència i no s'han considerat en l'avaluació.

L'associació de melfalan/prednisona/bortezomib (MPV) amb daratumumab (MPVD) ha estat avaluada en un únic EC fase III correctament dissenyat[112,113] en 706 pacients de dos grups ben equilibrats. El grup control va rebre nou cicles d'MPV sense manteniment posterior i el grup experimental va rebre daratumumab durant els nou cicles d'inducció per continuar després amb daratumumab de manteniment com a monoteràpia. L'assaig va assolir l'objectiu principal de detectar diferències en SLP. A més a més, després d'un seguiment de 40 mesos també es van confirmar diferències en supervivència global[112] (vegeu *taula 12*). L'addició de daratumumab a MPV no va incrementar les discontinuacions del tractament per toxicitat comparat amb VMP (6,6% de discontinuació amb MPVD i 9,6% de discontinuació amb MPV).

L'associació de lenalidomida i dexametasona (EC FIRST) ha demostrar eficàcia i és un estàndard en els pacients no candidats a trasplantament com a tractament de primera línia, però dues combinacions triples han demostrat superioritat sobre lenalidomida i dexametasona en assaigs aleatoritzats fase 3 en termes d'SLP (objectiu principal) i SG.

L'estudi SWOG SO777[92] va avaluar l'estàndard previ lenalidomida + dexametasona (RD) davant d'RD amb bortezomib durant la inducció (VRD). Els dos grups van rebre posteriorment lenalidomida i dexametasona de manteniment. Es van incloure 242 pacients en el grup de VRD i 229 en el d'RD. Amb una mediana de seguiment de 55 mesos, la supervivència lliure de progressió (SLP) va ser de 43 mesos en el grup VRD per 30 mesos en el grup RD (HR: 0,712; P = 0,0018). La supervivència global (SG) va ser de 75 mesos en el grup VRD i de 64 mesos en el grup RD (HR: 0,709; P = 0,025). Des del punt de vista de la seguretat, la neurotoxicitat per bortezomib va ser la principal dada diferencial (grau 3 o superior al 33% davant de l'11%; P = 0,0001). L'estudi va utilitzar bortezomib per via endovenosa. Tot i que aquest estudi es va dissenyar per a pacients sense intenció de practicar un TPH autòleg en primera línia, no hi havia un límit inferior d'edat en els criteris d'inclusió. En els dos grups, una proporció rellevant de pacients eren menors de 65 anys i un terç de pacients van ser retirats de l'assaig per a TPH i censurats en el moment del TPH.

L'assaig clínic MAIA[114] va comparar RD (lenalidomida + dexametasona) amb RD més daratumumab (DRD) en pacients no candidats a altes dosis de melfalan. El perfil de pacients d'aquest estudi és més similar al de l'estudi ALCYONE amb MPV-D atès que no va incloure pacients potencialment candidats

a TPH. En aquest cas encara no s'ha assolit l'SLP en el grup experimental i és de 31,9 mesos en el grup que va rebre RD (vegeu taula).[113]

Altres combinacions d'un tercer fàrmac associat a lenalidomida i dexametasona no han reportat resultats (ixazomib) o bé aquests han estat negatius (pembrolizumab, elotuzumab).

b.2.4. Tractament postinducció o manteniment de primera línia dels pacients que no han rebut melfalan a dosis altes

Actualment, tots els esquemes de tractament de primera línia en pacients no candidats a TPH inclouen tractament de manteniment fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable després de la inducció. Així, l'esquema d'inducció VRD x 8 cicles, inclou continuar posteriorment amb lenalidomida. L'esquema d'inducció amb D-VMP inclou fer tractament de manteniment amb dosis mensuals de daratumumab fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable en acabar els 9 cicles d'inducció d'MPV i l'esquema d'inducció amb DRD continuar l'administració dels tres fàrmacs de manera indefinida amb dosis mensuals de daratumumab a partir del cicle 6.

El grup de treball encarregat de l'elaboració d'aquesta guia considera que les combinacions MPVD, VRD i DRD disposen del màxim grau d'evidència (IA) amb relació als estàndards previs en el tractament de pacients no candidats a dosis altes de melfalan, però en aquests moments només MPVD disposa de condicions de preu-reemborsament a l'SNS.

Recomendació

El grup encarregat de l'elaboració d'aquesta guia considera que, davant l'existència de combinacions emergents de toxicitat acceptable i eficàcia almenys igual a la del tractament aprovat i reemborsat, els pacients de nou diagnòstic s'han d'incloure en assaigs clínics i explorar induccions i manteniments optimitzats sempre que sigui possible.

La combinació assistencial disponible recomanada és melfalan, prednisona, bortezomib i daratumumab (MPVD). Es recomanen 9 cicles de tractament segons la pauta especificada a l'apèndix seguits de manteniment amb daratumumab.

També es considera que les combinacions de bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRD) i de daratumumab, lenalidomida i dexametasona (DRD) tenen un nivell igual d'evidència, tot i que encara no se n'han definit les condicions de preu-reemborsament. La recomanació actual es revisarà en el moment en què aquestes dues últimes combinacions puguin ser avaluades respecte a MPV-D amb criteris de cost/benefici.

*RD o VMP poden ser alternatives vàlides per a pacients que no siguin candidats a les combinacions anteriors.

Tabla 12. Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
104, 105	San Miguel *et al.* *N Engl J Med* 2008 / Dimopoulos *et al.* *JCO* 2009 VISTA	- Fase III, obert, aleatoritzat - Pacients amb MM no candidats a HDT, no tractats prèviament	682	- Exptal: VMP oral c/6 setm x 9 - Ctrl: MP oral c/6 setm x 9		344	338				Anàlisi per ITT. Grups ben equilibrats.
					Objectiu principal:						
					TTP (med, m):	24	16,6	7,4	< 0,001	0,48	
					Objectius secundaris:						
					Taxa d'RC:	30%	4%	26%	< 0,001		
					TR (RC + RP):	71%	35%	36%	< 0,001		
					SG a 3 a:	72%	59%	13%		0,61	
					Taxa d'EA greus:	46%	36%	10%			
115	Palumbo *et al.* *N Engl J Med* 2012	- Fase III, obert, aleatoritzat - Pacients amb MM no candidats a HDT, no tractats prèviament	459	- Branca 1: MPR-R - Branca 2: MPR - Branca 3: MP		Br1: 152	Br2; 153	Br3: 154			Dosi LEN: 10 mg - Profilaxi TVP: AAS 75-100 mg/dia. - MPR és més actiu en pacients de 65 a 75 a. - Dades d'SG confuses per l'opció de rescatar pacients de branca 3 a rebre LD.
					Objectiu principal:						
					SLP (med, m):	31	14	13	< 0,001	0,49 branca 1 respecte a branca 2	
									< 0,001	0,4 branca 1 respecte a branca 3	
					Objectius secundaris:						
					TR (VGPR o millor)	33%	33%	12%			
					SG a 3 a:	70%	62%	66%	0,25	0,79 branca 1 respecte a branca 2	
									0,81	0,95 branca 1 respecte a branca 3	
					Taxa d'EA greus (neutropènia Gr4)	35%	32%	8%			
					Taxa de tumors secundaris a 3 a	7%	7%	3%			
					E tromboembòlics:	3%	3%	1%			

Tabla 12. Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
108	Benboubker *et al.* *N Engl J Med* 2014 FIRST Trial Team	- Fase III, obert, aleatoritzat - Pacients amb MM no candidats a HDT, no tractats prèviament	1.623	- Branca 1: LDc - Branca 2: LD 18 cicles - Branca 3: MPT		Br1: 535	Br2: 541	Br3: 547			Dexametasona 40 mg/setmanal x 4 dosis. - Es requereix més seguiment per assegurar que els pacients amb MM no candidats a TPH es puguin beneficiar de tractament continuat.
					Objetiu principal:						
					SLP (med, m):	25,5	20,7	21,2	< 0,001	0,70 branca 1 respecte a branca 2	
									< 0,001	0,72 branca 1 respecte a branca 3	
					Objectius secundaris:						
					SG a 4 a:	59%	56%	51%	p0,02 branca 1 respecte a branca 3; 0,31 branca 1 respecte a branca 2		
					TR (RP o millor)	75%	73%	62%	< 0,001 branca 1 respecte a branca 2 i branca 1 respecte a branca 3		
					½ durada R(m)	35	22,1	22,3	< 0,001 branca 1 respecte a branca 2 i branca 1 respecte a branca 3		
					Temps fins a tract 2a línia (m)	39,1	28,5	26,7	< 0,001 branca 1 respecte a branca 2 i branca 1 respecte a branca 3		
					SLP2 (m)	42,9		36,3	0,005	0,78	
					Infecció Gr 3, 4:	29%	22%	17%			
					Taxa tumors secundaris:	3%	6%	5%			
					A. tromboembòlics	8%	6%	5%			
116	Mateos MV 2018; ALCYONE	- Fase III, obert, aleatoritzat - Pacients amb MM no candidats a HDT, no tractats	706	- Branca 1: VMP (n = 356) - Branca 2: VMP-daratumumab, seguit de daratumubab fins a progressió (n = 306)	Objetiu principal:						Daratumumab millora supervivència lliure de progressió i augmenta negativitat EMR. Hazard ràtio per a progressió o mort 0,50 (95% CI, 0338 a 0,65, p < 0,001)
					Supervivència lliure de progressió a 18 mesos		71,6%	13	SLP HR 0,42 [0,34-0,51]; p < 0,0001		
					Objectius secundaris:						
					Resposta global		90,9%	73,9%			
					Mínima residual negativa		22,3%	6,2%			
					Infeccions 3 o 4		23,1%	14,7%			

Tabla 12. Estudis que avaluen el tractament d'inducció de primera línia en pacients amb MM no candidats a TPH

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/ Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
112	Mateos MV 2020; ALCYONE	Actualització de l'estudi ALCYONE Seguiment de 40,1 mesos	-	-	Objectiu principal: SLP a 36 m. D-VMP = 50 7% (45, 1–55,9); VMP 18,5% (14, 4–23, 1). SLP mediana D-VMP = 36,4 mesos (IC 95% 32,1–45,9) VMP 19,3 mesos (18,0–20,4) Objectius secundaris: SG a 36 m D-VMP 78,0% (IC 95% 73,2–82,0); VMP 67,9% (62,6–72,6), mediana NA en els dos grups. EMRN D-VMP 28%vs VMP 7%(p < 0,0001) HR 0,60; 95% CI 0,46–0,80; p = 0,0003 Efectes adversos greus: 132 (38%) pacients en el grup D-VMP i en 117 (33%) pacients en el grup VMP; la pneumònia va ser el més freqüent (33 [10%] pacients en el grup D-VMP i 12 [3%] en el grup VMP). Durant el daratumumab en monoteràpia, 30 (11%) de 278 pacients en la D-VMP el grup tenia infeccions de grau 3 o 4 (10 [4%] tenien grau 3 o 4 pneumònia) i 60 (22%) van tenir un esdeveniment advers greu.						
114	Facon T *et al.* *N Eng J Med* 2019 MAIA	- Fase III, obert, aleatoritzat - Pacients amb MM no candidats a HDT, no tractats	737	- Daratumumab, lenalidomida i dexametasona - Lenalidomida i dexametasona (control) Tractament fins a progressió o efectes secundaris inacceptables	Objetivo principal:						El risc de progressió de la malaltia o mort és més baix en els pacients que reben daratumumab. En el grup de daratumumab s'observa una incidència més alta de neutropènia i pneumònia.
					Progressió o mort a 28 mesos	26,4%	38,8%		Hazard ratio para progresión de la enfermedad o muerte: 0,56; 95% CI, 0,43 a 0,73; p <0,001		
					Objectius secundaris:						
					. Resposta completa o millor	26,4% 26,4 % 47,6 % 24,2 %	38,8% 24,9 % 7,3 % 35,3 %				
					. Mínima residual negativa	50,0 %	7,9 %				
					. Efectes secundaris 3 o 4	13,7 %					
					. Neutropènia						
					. Pneumònia						
92	Durie BGM *et al.* *The Lancet* 2017; 389(10068): 519-527	Taula 7. Estudis que avaluen el tractament d'inducció inicial en pacients amb MM candidats a auto-TPH									L'addició de bortezomib a RD millora significativament la supervivència lliure de progressió.

Exptal: experimental; ctrl: control; MM: mieloma múltiple; DS: sistema Durie i Salmon; TPH: trasplantament de progenitors hematopoètics; TVP: trombosi venosa profunda; MP: melfalan/prednisona; MPT: MP/talidomida; VMP: MP/bortezomib; tal: talidomida; HBPM: heparina baix pes molecular; HDT: tractament a dosis altes; TR: taxa de resposta; RC: resposta completa; nRC: gairebé RC; RP: resposta parcial; VGRP: molt bona RP; S: supervivència; SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SG: S global; SLP: S lliure de progressió; TTP: temps fins a la progressió; NA: no assolit; EA: efectes adversos; setm: setmana; m: mes; a: any; gr: grau; E: esdeveniments.

C. Tractament de segona línia del mieloma en recaiguda o refractari

c.1. Introducció i definicions

Un aspecte clau del tractament de la recaiguda és establir el grau de sensibilitat o resistència esperable als fàrmacs administrats anteriorment. Les definicions següents de l'IMWG[117] estableixen les categories de pacients utilitzades habitualment en els assaigs clínics:

- **Mieloma múltiple refractari:** malaltia que no assoleix una resposta menor o que progressa durant el tractament o en el termini de 60 dies després d'haver-lo interromput. Es poden definir dues categories diferents dins del concepte de mieloma múltiple refractari: mieloma múltiple primàriament refractari i mieloma múltiple en recaiguda i refractari.
- **Mieloma múltiple primàriament refractari:** quan no s'ha presentat com a mínim una resposta menor al tractament previ. És important distingir el pacient que no ha assolit mai una resposta menor però que tampoc presenta criteris de progressió *(non-responding, non-progressive)* del que a més de no presentar resposta menor progressa amb tractament *(progressive)*.
- **Mieloma recidivat i refractari:** mieloma que havia presentat com a mínim una resposta menor en el curs de la línia terapèutica però que progressa en el curs d'aquest mateix tractament o en els 60 dies posteriors a la interrupció.
- **Mieloma en recaiguda:** mieloma que recau o progressa sense complir criteris d'MM refractari. Per conseqüent, MM que ha assolit si més no una resposta menor que s'ha prolongat com a mínim 60 dies després de completar-se la línia terapèutica.

De manera similar a la primera línia, la recaiguda requereix un tractament combinat, en principi mantingut fins a progressió si no provoca toxicitat no controlable. Tot i que és possible obtenir alguna classe de resposta amb combinacions o dosis diferents de fàrmacs als quals el pacient ja s'ha mostrat refractari, l'evidència dona suport a l'ús preferent de combinacions amb fàrmacs als quals el pacient no hagi estat exposat o almenys als quals no hagi demostrat refractarietat.

c.2. Revisió de l'evidència

La branca control dels principals estudis pivotals han estat les combinacions de lenalidomida o bortezomib amb dexametasona.

c.2.1. Progressió en el pacient lliure de tractament i no exposat o sensible a lenalidomida

En pacients que han rebut un tractament de primera línia basat en bortezomib i limitat en el temps (sense manteniment) com MPV o inducció i TPH sense manteniment posterior, les combinacions triples basades en lenalidomida i dexametasona aporten la principal evidència de benefici. Quatre assaigs pivotals van avaluar lenalidomida i dexametasona respecte a la combinació de lenalidomida i dexametasona amb un tercer fàrmac: carfilzomib,[118,119] ixazomib,[120–122] daratumumab[123,124] i elotuzumab.[124] Els resultats dels assaigs es resumeixen a la taula [X1].

Elotuzumab i ixazomib no disposen de preu-reemborsament al país. La combinació de daratumumab, lenalidomida i dexametasona (DRD) no ha estat comparada amb la de carfilzomib, lenalidomida i dexametasona (KRD). El perfil de toxicitat és possiblement millor per a DRD, encara que en el moment actual DRD només es reemborsa a partir de la tercera línia, per la qual cosa KRD és el tractament recomanat en segona línia.

c.2.2. Pacient en progressió durant el manteniment amb lenalidomida

En pacients refractaris a lenalidomida, els tractaments més adequats serien combinacions basades en fàrmacs alternatius, incloent-hi anticossos anti-CD38, carfilzomib o bortezomib (en pacients no exposats o no resistents i que no presentin toxicitat major en exposició prèvia al fàrmac) i pomalidomida.

Diversos assaigs pivotals han comparat bortezomib i dexametasona respecte a bortezomib i dexametasona amb un tercer fàrmac: daratumumab,[123,124] pomalidomida[125] i panobinostat.[126,127] De moment s'exclouen d'aquesta avaluació els assaigs fase III de bortezomib i dexametasona amb venetoclax (assaig interromput per excés de toxicitat a la branca experimental) o amb selinexor (assaig en marxa; selinexor encara no està disponible al nostre país).

En el moment d'elaborar el present document, només la combinació de bortezomib, dexametasona i daratumumab disposa de preu-reemborsament. La combinació amb pomalidomida encara està en avaluació i la combinació amb panobinostat presenta un mal perfil de seguretat i no se'n va aprovar el finançament. Per tant, DVD és la combinació recomanada en segona línia en pacients que progressin o siguin intolerants a lenalidomida.

En pacients que presentin refractarietat a lenalidomida i a més refractarietat o intolerància a bortezomib, les combinacions anteriors tampoc són adequades. En aquest perfil de pacients hi ha evidència fase tres de les combinacions carfilzomib-dexametasona i pomalidomida-dexametasona i evidència fase 2 de daratumumab, opcions que es discuteixen a l'apartat D. En el moment actual s'han completat quatre assaigs pivotals que comparen carfilzomib i dexametasona (KD) amb daratumumab o amb isatuximab i pomalidomida i dexametasona (POM-DEX) amb daratumumab o amb isatuximab a més

d'un assaig fase II randomitzat que compara POM-DEX amb POM-DEX i elotuzumab. Aquesta guia es revisarà i actualitzarà una vegada es disposi dels resultats d'aquests assaigs i l'avaluació corresponent per les autoritats reguladores.

c.3. Progressió resistent a daratumumab en pacients no exposats a lenalidomida

La combinació de melfalan, prednisona, bortezomib i daratumumab disposa d'aprovació en primera línia per a pacients no candidats a TPH. En situació de progressió sota manteniment amb daratumumab, l'única combinació basada en lenalidomida disponible és carfilzomib, lenalidomida i dexametasona.

Recomendació

Es recomana incloure en un assaig clínic els pacients en situació de recaiguda sempre que sigui possible. Excepte en situacions de toxicitat o comorbiditats específiques que contraindiquin algun fàrmac, l'elecció del tractament de segona línia dels pacients amb MM dependrà del tractament inicial i de la presència o no de criteris de refractarietat als fàrmacs rebuts prèviament:

- En pacients tractats en primera línia amb bortezomib i sense tractament de manteniment amb lenalidomida (VTD i TPH o MPV) es recomana el tractament amb **carfilzomib, lenalidomida i dexametasona** (evidència IA). Aquesta recomanació inclou pacients tractats en primera línia amb MPV-daratumumab, malgrat que l'assaig pivotal amb KRD no incloïa pacients refractaris a daratumumab. La combinació alternativa de daratumumab, lenalidomida i dexametasona només disposa de preu-reemborsament a partir de la tercera línia.
- En pacients en progressió durant lenalidomida de manteniment i sense exposició a bortezomib o sense criteris de refractarietat ni antecedents de toxicitat excessiva a bortezomib es recomana el tractament amb daratumumab, bortezomib i dexametasona (evidència IA), en espera de la decisió de reemborsament de la combinació PVD.
- En pacients amb criteris de refractarietat tant a bortezomib com a lenalidomida, en el moment actual es recomana carfilzomib i dexametasona (en espera d'evidència dels assaigs pivotals de KD amb daratumumab o isatuximab) (evidència IA).

D. Tractament de tercera línia o posteriors

A partir de la tercera línia, es recomana donar prioritat a la participació en assaigs clínics a tots els pacients no pal·liatius.

Les opcions de tractament en tercera línia o posterior poden incloure alguna de les discutides a l'apartat C si no es donen criteris de refractarietat per a cap dels fàrmacs de la combinació a més de la combinació de daratumumab, lenalidomida i dexametasona en pacients no refractaris a lenalidomida ni a daratumumab. En pacients ja refractaris a lenalidomida i a bortezomib, actualment es disposa d'evidència IA per a les combinacions carfilzomib i dexametasona,[23,128–130] pomalidomida i dexametasona,[131] així com un estudi fase 2 per a daratumumab en monoteràpia.[132,133]

Hi ha un nombre important de combinacions que afegeixen un tercer fàrmac a les combinacions de dos fàrmacs descrites i algunes ja han demostrat superioritat de la branca experimental sobre la branca control (carfilzomib i dexametasona amb daratumumab o isatuximab, pomalidomida i dexametasona amb elotuzumab, isatuximab o bortezomib). Aquestes opcions no s'han avaluat perquè encara no disposen de l'aprovació de les autoritats reguladores, però poden obligar a modificar les recomanacions d'aquesta guia pròximament (vegeu *taula 13*).

d.1. Pomalidomida-dexametasona

La combinació de pomalida i dexametasona (POM-DEX) ha estat avaluada amb relació a altes dosis de dexametasona (mm003, NIMBUS)[121,131] i en un estudi no aleatoritzat d'extensió (mm010, STRATUS)[134] een pacients exposats i resistents tant a bortezomib com a lenalidomida. A l'estudi fase III, un total de 302 pacients van ser aleatoritzats en una ràtio 2:1. Els pacients assignats a la branca de dexametasona podien creuar a pomalidomida en el moment de la progressió. L'esquema experimental consistia en cicles de 28 dies en què la pomalidomida s'administrava a dosis de 4 mg/24 hores per via oral els dies 1 a 21 del cicle i la dexametasona a 40 mg o 20 mg, en funció de l'edat, en dosi única oral setmanal. Amb una mediana de seguiment de 10 mesos, la PFS del grup experimental va ser de quatre mesos per 1,9 en el grup control (HR = 0,48 [IC95% 0,39-0,60]; $p < 0,0001$). La combinació també va ser superior en taxa d'RG i en SG. Va presentar toxicitat bàsicament hematològica amb pocs efectes adversos greus. No es van observar resultats inferiors en pacients d'edat avançada ni en funció dels tractaments previs rebuts. L'estudi d'extensió va confirmar els resultats en termes d'eficàcia i toxicitat. Per tant, el tractament amb POM-DEX està indicat en tots els pacients no pal·liatius que han rebut almenys dues línies prèvies que incloguin bortezomib i lenalidomida i que no presentin criteris de resistència prèvia a pomalidomida.

En estudis fase II[135] s'ha demostrat un possible benefici de l'addició de ciclofosfamida a POM-DEX i un estudi aleatoritzat fase II demostra superioritat en termes de resposta i PFS d'elotuzumab-POM-DEX sobre POM-DEX. Aquestes combinacions NO estan incloses a la fitxa tècnica. A més a més, s'han completat dos estudis pivotals que comparen POM-DEX amb POM-DEX més daratumumab i POM-DEX més isatuximab. El segon d'aquests estudis ja disposa de resultats positius per a la branca experimental, la qual cosa obligarà a revisar el present apartat una vegada avaluada la combinació per les autoritats reguladores.

d.2. Carfilzomib i dexametasona

Un assaig fase III pivotal[130] va demostrar la superioritat en termes de resposta, supervivència lliure de progressió i supervivència global de carfilzomib-dexametasona (KD) sobre bortezomib i dexametasona. L'assaig incloïa pacients que havien rebut d'una a tres línies prèvies de tractament. Per tant, hi ha evidència per recomanar la combinació de carfilzomib a una dosi de 56 mg/m^2 amb dexametasona en pacients en tercera línia, sense criteris de refractarietat a carfilzomib i sense criteris per rebre una combinació triple amb bortezomib o amb lenalidomida. Cal tenir en compte, però, que l'estudi pivotal no incloïa pacients refractaris a bortezomib i que la proporció de pacients resistents a lenalidomida era relativament baixa (35%), per la qual cosa la validesa externa dels resultats en el context actual és limitada.

d.3. Daratumumab

Daratumumab en monoteràpia disposa d'indicació per a pacients refractaris a bortezomib i lenalidomida a partir de la tercera línia, d'acord amb els resultats d'un assaig fase II[132] que va demostrar benefici en termes de resposta. La taxa de respostes parcials o superiors va ser del 29,2%, 95% CI 20,8-38,9, amb una mediana de temps a la resposta d'un mes. L'SLP va ser de 3,7 mesos (95% CI 2,8-4,6) en responedors i la durada de la resposta de 7,4 mesos (95% CI 5,5 no estimable). Als 12 mesos, la supervivència global va ser del 64,8% (95% CI 51,2-75,5) amb una mediana de supervivència de 17,5 mesos (95% CI 13,7 no estimable). En el moment en què es va dissenyar l'estudi es va considerar que en el context d'un pacient ja refractari a IMID i inhibidor del proteosoma no hi havia una branca control adequada. Daratumumab no s'ha comparat en cap assaig amb POM-DEX ni amb KD. A més a més, daratumumab forma part de les combinacions d'elecció en línies prèvies de tractament. Es pot valorar l'ús de daratumumab en monoteràpia de manera excepcional en pacients resistents a lenalidomida i a bortezomib i no exposats prèviament a daratumumab (en cas contrari serien preferibles les opcions DRD o DVD, respectivament) i quan pomalidomida o carfilzomib no siguin opcions adequades per resistència o per toxicitat.

Altres alternatives

- Selinexor, belantamab mafodotin (existència d'usos estesos) estan pendents de decisió de reemborsament per toxicitat o refractarietat.
- L'ús de daratumumab en monoteràpia s'ha de considerar en pacients no candidats a combinacions amb lenalidomida ni bortezomib, ni candidats a carfilzomib o pomalidomida per toxicitat o refractarietat.
- Daratumumab en monoteràpia està catalogat actualment com d'ús provisional pel PHF del CatSalut. En cas que s'emetés un acord, aquesta recomanació es revisaria.

Recomendació

El grup encarregat de la redacció d'aquesta guia recomana incloure en un assaig clínic els pacients en tercera línia o posteriors sempre que sigui possible. Si no hi ha cap assaig clínic disponible o cap tractament de segona línia adequat, es recomana:

- Considerar qualsevol dels tractaments de segona línia descrits prèviament que inclogui daratumumab, lenalidomida i dexametasona (DRD) en els pacients que no siguin refractaris a cap dels fàrmacs de la combinació.
- Tractament amb POM-DEX en qualsevol pacient no pal·liatiu que hagi rebut almenys dues línies prèvies que incloguin bortezomib i lenalidomida i que no presentin criteris de resistència prèvia a pomalidomida (evidència IA).
- Alternativament, s'ha de considerar carfilzomib i dexametasona en pacients no candidats a combinacions amb lenalidomida ni amb bortezomib no exposats a carfilzomib i en els quals pomalidomida no sigui una opció.

d.4. Opcions que s'han de considerar en situacions específiques de recidiva i sense disponibilitat d'assaigs clínics

Amb independència del nombre de línies prèvies, en pacients que per la seva situació clínica o per les comorbiditats que presenten només es considerin candidats a tractament de control o a millorar el control de símptomes, una opció ben contrastada que es pot utilitzar és la combinació de ciclofosfamida 50 mg per via oral de manera contínua amb dexametasona 4 mg o prednisona 50 mg per via oral a dies alterns. Aquesta combinació va proporcionar una SG de 10 mesos en pacients en recaiguda a bortezomib, lenalidomida, alquilants i antraciclines i no va ser inferior a carfilzomib en monoteràpia.[136]

Els pacients amb recaigudes agressives en forma de plasmocitomes (vegeu apartat de tractament radioteràpic) han de rebre tractament amb radioteràpia associada al tractament sistèmic, al qual és convenient associar polsos de dexametasona si el pacient els tolera[137] o dexametasona a dosis més baixes en pacients amb mala tolerància. Encara que el grau d'evidència és limitat, és freqüent recórrer a citostàtics clàssics com els utilitzats en el limfoma (combinacions amb doxorubicina o amb cisplatí i epòxid) com a citoreductors. No hi ha evidència suficient per a una recomanació, però són combinacions que, atesa la toxicitat i el dubtós benefici que presenten, s'han de limitar a pacients sense resposta a cap dels fàrmacs discutits prèviament, amb malaltia extramedul·lar agressiva i com a teràpia pont a un tractament alternatiu (CAR-T o al·lo-TPH).

- VBAD: vincristina, BCNU, doxorubicina, dexametasona. El benefici de la combinació es basa en l'associació d'un alquilant alternatiu als més habituals (MEL i CY) amb doxorubicina i dexametasona. L'efecte de la vincristina és probablement marginal, per la qual cosa en pacients amb neuropatia o candidats a rebre talidomida en una fase posterior de la malaltia es recomana suspendre la vincristina.[138–140]
- DT-PACE[141] és una opció descrita d'eficàcia elevada, però amb una toxicitat important per la qual cosa només es recomana en pacients catalogats sense opcions i candidats a trasplantament al·logènic per edat, estat general i disponibilitat de donant, o com a teràpia pont a un assaig amb CAR-T o algun altre fàrmac experimental. Es recomana administrar-ne un màxim de tres cicles fins a aconseguir una resposta suficient per practicar un trasplantament al·logènic.
- Altres tractaments. Una opció menys tòxica en pacients en recaiguda amb plasmocitomes i potencialment sensibles a bortezomib és BZ + DOXO o BZ + DOXO + DEXA.[54,142]

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)		Validesa/ Observacions
Triplets basats en lenalidomida							
118	Stewart AK *et al.* *N Engl J Med* 2015 (PX-171-009, ASPIRE)	Fase III Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	792	Carfilzomib amb lenalidomida i dexametasona (grup carfilzomib) o lenalidomida i dexametasona sola (grup control)	Objectiu principal:		2a línia
					mSLP (mesos en mediana)	26,3 vs 17,6 (HR 0,69; IC 95%, 0,57- 0,83; P < 0,0001)	
					Objetivos secundarios:		
					TRG, % (IC 95%) (Taxa de resposta global)	87,1% (IC 95%,83,4-90,3) vs 66,7% (IC 95%, 61,8-71,3) (P < 0,001)	
					SG	NO ESTIMADA • En el moment de l'anàlisi, la mediana d'SG no s'havia assolit en cap dels braços de l'estudi.	
143	Siegel DS *et al.* *J Clin Oncol.* 2018	Actualització de PX-171-009, ASPIRI			Objectiu principal:		2a línia
					mSG (mesos en mediana)	48,3 vs 40,4 (HR 0,794; IC 95%, 0,667-0,945); p = 0,0045	
132	Lonial *et al.* 2016 *SIRIUS*	Fase II, de dues parts, aleatoritzat, obert, multicèntric Pacients refractaris a ≥ 3 línies prèvies (inclou IP i IMID) o refractaris a tots dos IP i IMID	124	Part 1 (determinació de la dosi que s'ha d'avaluar en parts successives) Fase 1 (1:1) - Dara 8 mg/kg/4w - Dara 16 mg/kg: c/setm x 8 (C1-2) c/2 setm x 16 (C3-6) c/4 setm (C7 i suc) Fase 2: 16 mg/kg Part 2: 16 mg/kg	Objectiu principal: ORR 29,2% (31) (RP +17% (18) MBRP + 9,4% (10) RC + RCr2,8% (3); taxa de benefici clínic (ORR + RM) 34% (36) Objectiu secundari: temps a la resposta (med, mesos)1. Durada de la resposta (med, mesos) 7,4. SLP (med, mesos) 3,7 SG a 12 mesos 64,8%. SG (med, mesos) 17,5. Anèmia grau 3-4 24% (25). Neutropènia grau 3-4 12% (13). Trombopènia grau 3-4 19% (20). Fatiga grau 3-4 3% (3). Nàusees grau 3-4 - RRI grau 3 (cap G4) 5% (5).		(1 Mediana de 5 (2-14) línies prèvies 82% > 3 línies prèvies. 95% doble refractaris a IP i IMID. 48% refractaris a carfilzomib. 63% refractaris a pomalidomida. 106 pacients avaluats: pacients a 16 mg/kg de les parts 1 i 2).

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)		Validesa/ Observacions
122	Moreau P *et al.* *N Engl J Med* 2016 (TOURMALINE-MM1)	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	722	Ixazomib més lenalidomida més dexametasona vs lenalidomida més dexametasona (RD)	Objectiu principal:		2a línia
					mSLP (mesos en mediana) *Mediana de seguiment de 15 mesos mSLP (mesos en mediana)	20,6 vs 14,7 (H R= 0,74; IC 95%, 0,59-0,94); p = 0,013	
					*Mediana de seguiment de 23 mesos	20,0 vs 15,9 (HR = 0,82; IC95%, 0,67-1,00; p = 0,054)	
					Objectius secundaris:		
					mSG	No assolida (HR: 0,90, IC95%; 0,62-1,32; p = 0,586) *La mediana d'SG no s'havia assolit en el moment de l'anàlisi primària.	
					TRG, % (IC 95%) (taxa de resposta globa)	78,3 (73,7 – 82,5) vs 71,5 (66,6 – 76,1) OR = 1,44 (1,03-2,03)	
134	Dimopoulos MA *N Engl J Med* 2016 *POLLUX*	Fase III Aleatoritzat, multicèntric, prospectiu	569	Daratumumab més lenalidomida més dexametasona vs (DRD) lenalidomida més dexametasona (RD)	Objectiu principal:		2 l
					mSLP (mesos en mediana)	NA vs 18,4 (HR:0,37, IC95%, 0,27-0,52); < 0,0001	
					Objectius secundaris:		
					mSG	NA vs 20,27 (HR: 0,64, IC95%; 0,40-1,01); p = 0,0534	
					TRG, % (IC 95%) (taxa de resposta globa)	92,9% (89,2-95,6) vs 76,4% (71-81,3) OR (IC95%): 4,6 (2,8-8,2); p < 0,0001	
Combinacions de tres fàrmacs basades en bortezomib							
144	Palumbo *et al.* *NEJM* 2016	Fase 3 multicèntric, aleatoritzat, obert, controlat	498	Daratumumab en combinació amb bortezomib i dexametasona (E = 251) vs bortezomib-dexametasona (CR = 247)	Objectiu principal: daratumumab 60,7% IC del 95%, [51,2 - 69,0] CR = 26,9% IC 95%17,1- 37,5]. Mediana SLP daratumumab (IC 95%, 12,3-NA) CR 7,2 IC 95%, [6,2 - 7,9]. RR a progressió o mort daratumumab vs control, 0,39; IC 95% [0,28 a0,53] P < 0,001, que va creuar el límit de parada preespecificat. Objectius secundaris: la taxa de resposta global va ser del 82,9% en el grup de daratumumab i 63,2% en el grup control (P < 0,001); molt bona resposta parcial o millor (59,2% vs 29,1%, P < 0,001) i resposta completa o millor (19,2% vs. 9,0%, P = 0,001). Amb taxes més altes de grau 3 o 4 adverses es van observar més esdeveniments en el grup de daratumumab que en el grup control (76,1% vs 62,4%). EA G3-4 daratumumab/control van ser trombocitopènia (45,3% i 32,9%), anèmia (14,4% i 16,0%) i neutropènia (12,8% i 4,2%,).		2 línies prèvies (mitjana). Seguiment 7,4 mesos; 64% dels 295 planejats. Esdeveniments per a l'anàlisi final.
145	Spencer A 2018	Actualització mitjana del seguiment de 19,4 mesos (rang: 0-27,7)	,,	,,	Objectiu principal: D-Vd SLP vs VD (mediana: 16,7 vs 7,1 mesos); HR, 0,31; IC 95%, 0,24- 0,39; P < 0,0001, amb taxes d'SLP a 18 mesos de 48,0% i 7,9%, respectivament. Objectius secundaris: ORR D-VD vs Vd (83,8% vs 63,2%); P < 0,0001 [taula 2]), (RC) (8,8% vs 2.6%), RC o millor(28,8% vs 9,8%; P < 0,0001) i molt bona resposta parcial o millor (62,1% vs 29,1%; P < 0,0001.		2 línies prèvies.

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validesa/ Observacions
126	San Miguel JF 2014	Fase III aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec	768	Panobinostat, bortezomib i dexametasona (E) Placebo, bortezomib i dexametasona (CR)	Objectiu principal: SLP significativament més gran en el grup de panobinostat que en el grup de placebo (11,99 mesos [IC 95% 10,33–12,94] per 8,08 mesos [7,56–9,23]; risc relació [HR] 0,63, IC 95% 0,52–0,76; p < 0,0001).	2a l J
146	San Miguel JF 2016	Fase III aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec	768	Panobinostat, bortezomib i dexametasona (E) Placebo, bortezomib i dexametasona (CR)	Objectiu principal: SLP Objectius secundaris: SG 40,3 mesos (IC 95% 35, 0–44, 8) per a pacients que van rebre panobinostat, bortezomib i dexametasona vs 35,8 mesos (29, 0–40,6) per a aquells que van rebre placebo, bortezomib i dexametasona (HR 0,94, IC 95% 0,78–1,14; p = 0, 54).	2a l J
147	Richardson P 2019	Fase III aleatoritzat, obert	712	Pomalidomida, bortezomib i dexametasona (E) Bortezomib i dexametasona (CR)	Objectiu principal: SLP amb pomalidomida, (mediana 11,20 mesos [IC 95% 9,66–13,73]) vs sense (7,10 mesos [5,88–8,48]; HR 0,61, IC 95% 0,49–0,77; p < 0,0001). Objectius secundaris: els esdeveniments adversos més comuns, hematològics de grau 3 o 4, van ser neutropènia (116 [42%] casos entre 278 pacients en el grup de pomalidomida, bortezomib i dexametasona vs 23 [9%] casos entre 270 pacients en el de bortezomib i el de dexametasona) i trombocitopènia (76 [27%] vs 79 [29%].	Dades d'SG no madures.
Carfilzomib + dexa i combinació de tres medicaments basada en carfilzomib						

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)						Validesa/ Observacions
130, 148, 129	Dimopoulos *et al.* 2017 *ENDEAVOR* Ludwig *et al.* 2017 Dimopoulos *et al.* 2019	Fase III, obert, randomitzat (1:1), controlat Pacients han rebut entre 1 i 3 línies prèvies i han aconseguit ≥ RP almenys a un tractament previ	929	Experimental: carfilzomib 56 mg/m2 d 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m2 d 1, 2 del C1) + dexa 20 mg d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Cicles de 28 dies Control: bortezomib (sc o iv) 1,3 mg/m2 d 1, 4, 8, 11 + dexa 20 mg d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 Cicles de 21 dies	**Objectiu principal:**						Pacients que han rebut entre 1 i 3 línies prèvies (i han aconseguit ≥ RP a almenys un tractament previ).
					SLP(mediana, mesos)		18,7	9,4	< 0,0001	0,53 [0,44-0,65]	
					SLP per grups edat (anys)	< 65	NE	9,5		0,58 [0,436-0,774]	
						65-74	15,6	9,5		0,528 [0,38-0,728]	
					SLP per CrCl (ml/min)	≥ 75	18,7	8,9		0,38 [0,227-0,647]	
						≥15 a < 50	14,9	6,5		0,49 [0,32-0,757]	
						50 a < 80	18,6	9,4		0,48 [0,351-0,652]	
						≥ 80	NE	12,2		0,6 [0,434-0,827]	
					Objectius secundaris:						
					ORR (RC + RCc)		77% (356) 13% (58)	63% (290) 6% (29)	< 0,0001 0,0010	OR 2,03[1,52-2,72]	
					ORR per grups edat (anys)	< 65	74%	61%			
						65-74	77,4%	65,6%			
						≥ 75	84,4%	59,1%			
					ORR per CrCl (ml/min)	≥ 15 a < 50	74,1%	49,5%		OR 2,92[1,56-5,46]	
						50 a < 80	78,5%	69,5%		OR 1,60[0,99-2,57]	
						≥ 80	76,7%	63%		OR 1,94[1,24-3,02]	
					Durada de la resposta (mediana, mesos)		21,3	10,4			
							47,6	40	0,010	0,791[0,648-0,964]	
					SG (mediana, mesos)	≥ 15 a < 50	42,1	23,7		0,66 [0,443-0,989]	
						50 a < 80	42,5	32,8		0,83 [0,626-1,104]	
						≥ 80	NE	42,3		0,75 [0,554-1,009]	
					Neuropatia perif grau 2-4 Fallada cardíaca grau 3-4 Fallada renal aguda grau 3-4 Anèmia grau 3-4 Hipertensió grau 3-4 Pneumònia grau 3-4 Trombocitopènia grau 3-4 Fatiga grau 3-4 Dispnea grau 3-4 Limfopènia grau 3-4 Diarrea grau 3-4		7% (32) 6% (27) 6% (26) 16% (76) 15% (67) 9% (42) 9% (41) 7% (31) 6% (29) 6% (29) 4% (18)	35% (159) 2% (9) 3% (15) 10% (46) 3% (15) 9% (39) 9% (43) 8% (35) 2% (10) 2% (9) 9% (39)	< 0,0001	OR 0,14 [0,09-0,21]	

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

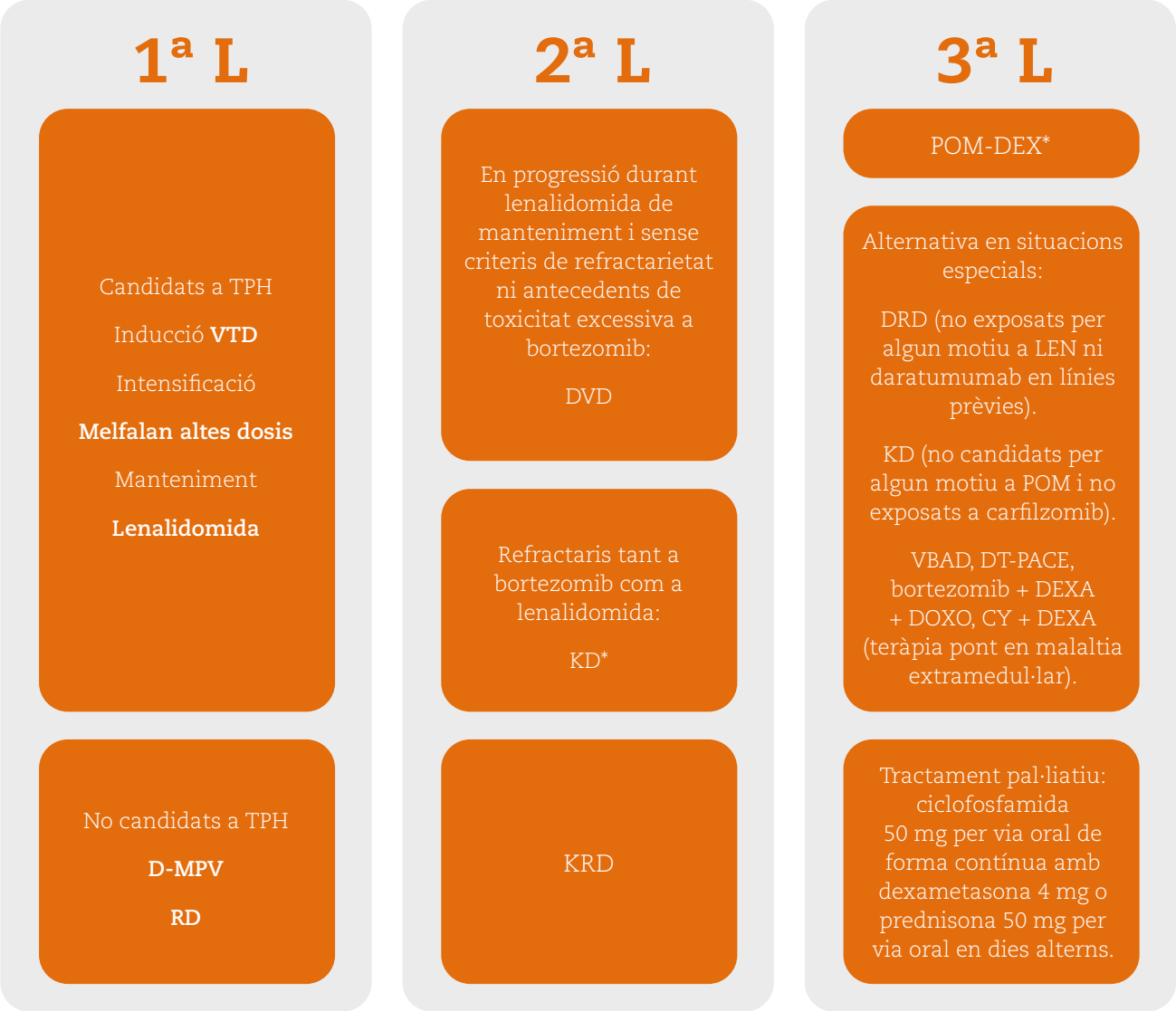
Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validesa/ Observacions
Daratumumab en monoteràpia						
133	Usmani *et al.* 2016	Update pooled analysis de 2 estudis: SIRIUS i GEN501(part 2 d'estudi obert, multicèntric, FIH, fase1/2, de pacients en recaiguda o refractaris ≥ 2 línies prèvies que inclou IP i IMID)	148	Dara 16 mg/kg	Objectiu principal: ORR 31,1% (46) (RP + 17,6% (26) MBRP + 8,8% (13) RC + 2,7% (4) RCr 2% (3) Objectius secundaris: taxa de benefici clínic (ORR + MR) 37,2% (55); temps a la resposta (med, mesos) 0,95; durada de la resposta (med, mesos) 7,6; SLP (med, mesos) 4 RP o mejor15 MR/SD 3 PD/NE 0,9. SLP a 12 mesos 21,6% SG (med, mesos) 20,1 RP o millor NE MR/SD 18,5 PD/NE 3,7 SG a 18 mesos 56,5% a 24 mesos 45%. Efectes adversos: anèmia grau 3-4 17,6% (26). Neutropènia grau 3-4 10% (15). Trombopènia grau 3-4 14% (21). Fatiga grau 3-4 2% (3). Nàusees grau 3-4 - RRI grau 3-4 2,7% (4).	Població agrupada: Mediana de 5 (2-14) línies prèvies. 76,4% > 3 línies prèvies. 86,5% doble refractaris a IP i IMID. 39,2% refractaris a carfilzomib. 55,4% refractaris a pomalidomida.
149	Usmani 2020	Update pooled analysis de 2 estudis: SIRIUS i GEN501 (Actualització dels estudis previs)	148	Dara 16 mg/kg	Objectiu principal: ORR 30,4% (IC 95% 23, 1–38, 5), MBRP 20 (14%) RC o millor 7 (5%) Objectius secundaris: SG mediana 20,5 mesos (IC 95% 16,6–28, 1) SG 3 anys 36,5% SG 36 mesos 60,2% (43,9-73,2) SLP pacients amb resposta parcial o millor: SLP 36 mesos: 19,6% (IC 95% 9, 0–33, 2), 19,6% a 24 mesos (9,0–33,2) i 40,6% als 12 mesos (26,1–54,6) SG pacients amb resposta parcial o millor: mediana NA (IC 95% 29,2 – NE) SG mediana pacients mínima resposta o EE 18,5 mesos (IC 95% 15,1–22,4) SG pacients P o sense resposta avaluable mediana 3,5 mesos (IC 95% 1,5–6,6) SG 36 mesos del 12,5% (3,1–28,7)	Seguiment 36,6 mesos.
Poma + dexa i combinacions de tres fàrmacs basades en pomalidomida						
131	San Miguel *et al.* 2013	Fase III, aleatoritzat 2:1, obert.	455	Exptal pom 4 mg/d x 28 d c/28. Dexa 40 mg/setm (dies 1, 8, 15, 22) de c/cicle Ctrl: dexa 40 mg/d, dies 1-4, 9-12, 17-20 de c/cicle. Crossover a pom si hi ha progressió amb dexa.	**Objectiu principal:** TTP (med, mesos): 4 (302) / 1,9 (153) / < 0,001 / 0,48 [0,39-0,60] **Objectius secundaris:** SG (med, mesos): 12,7 / 8,1 / < 0,0285 / 0,74 [0,56-0,97] Taxa d'RG: 32% / 11% / 21% / < 0,001 Durada de la resposta (m): 7,5 / 5,1 / < 0,031 Neutropènia grau 3-4: 48% / 16% Trombocitopènia grau 3-4: 67% / 39% Pneumònia: 13% / 8%	lenalidomida i bortezomib. Tractament a progressió o toxicitat. Possibilitat de crossover. Grups ben equilibrats. Anàlisi per ITT. > 90% de pacients refractaris a lenalidomida.

Tabla 13. Estudis que avaluen el tractament a partir de segona línia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: paràmetres d'eficàcia; RAR; p; HR (IC 95%)	Validesa/ Observacions
150	Dimopoulos MA, *et al.* Blood 2016	Fase IIIb obert braç únic	682	Pomalidomida 4 mg els dies 1-21 d'un cicle de 28 dies + dosis baixes de dexametasona de 40 mg (si tenien ≤ 75 anys) o 20 mg (si tenien > 75 anys) els dies 1, 8, 15 i 22 d'un cicle de 28 dies.	Objectiu principal: seguretat mesurada per la incidència d'EA (tipus, freqüència, gravetat i relació amb els fàrmacs de l'estudi): entre els 676 pacients tractats, els EA hematològics de grau 3/4 notificats amb més freqüència van ser neutropènia (49,7%), anèmia (33,0%) i trombocitopènia (24,1%; taula 3). La incidència de neutropènia febril grau 3/4 va ser del 5,3%. Les infeccions van ser els EA no hematològics de grau 3/4 més freqüents (28,1%, incloent-hi el 10,9% dels pacients amb pneumònia de grau 3/4). Els resultats van ser similars independentment de l'edat. En una subanàlisi en pacients per edat (≤ 65 vs > 65 anys i ≤ 70 vs > 70 anys), els EA (TEAE) emergents de tractament de grau 3/4 més freqüents entre els grups d'edat van ser neutropènia (47% a 51%), anèmia (32% a 34%), trombocitopènia (19% a 26%) i infeccions (31% a 37%). L'SLP va ser de 4,6 mesos (IC del 95%: 3,9, 4,9) en la població d'ITT. Taxa de resposta global: 32,6% (IC 95%: 29,0, 36,2) amb un 7,6% de pacients que van assolir una resposta parcial molt bona i un 0,6% de pacients que van assolir una resposta completa.	≥ 2 l prèvies
125	Paludo 2017	Estudi clínic prospectiu, no aleatoritzat, multicèntric, obert, iniciat per l'investigador, fase 1 i 2	50	Pomalidomida es va administrar per via oral a una dosi de 4 mg al dia els dies 1 a 21 d'un cicle de 28 dies. La dexametasona es va administrar per via oral a una dosi de 40 mg al dia els dies 1, 8, 15 i 22 de cada cicle.	La mediana de seguiment va ser de 42 mesos (rang 13-59). La taxa de resposta objectiva per als 50 pacients va ser del 86% (interval de confiança [IC] del 95%, 73-94), incloent-hi SCR en 6 pacients (12%), RC en 5 pacients (10%), VGPR en 14 pacients (28%) i RP en 18 pacients (36%). Un pacient (2%) va assolir una resposta mínima i 6 pacients (12%) tenien malaltia estable. Es van produir toxicitats hematològiques de grau ≥ 3 en el 74% dels pacients. Es van observar toxicitats no hematològiques de grau ≥ 3 en el 26% dels pacients i van ser menys freqüents que els EA hematològics. Les toxicitats hematològiques de grau ≥ 3 d'aparició freqüent van incloure neutropènia (70%), leucopènia (36%), limfopènia (20%), anèmia (4%) i trombocitopènia (4%). La toxicitat no hematològica més freqüent va ser la fatiga (notificada pel 72% dels pacients), tot i que la fatiga de grau ≥ 3 només es va notificar en 2 pacients (4%).	2a l J
151	Dimopoulos 2018	Fase II multicèntric, aleatoritzat, obert	117	Elotuzumab + pomalidomida + dexametasona (E) vs pomalidomida + dexametasona (CR).	La mediana de supervivència lliure de progressió en la població general avaluada pel comitè de revisió independent va ser de 10,3 mesos (IC del 95%, 6,5 a no assolida) en el grup d'elotuzumab i 4,7 mesos (IC del 95%, 2,8 a 7,6) en el grup control. La raó de risc per a la supervivència lliure de progressió va ser de 0,51 (IC 95%, 0,32 a 0,82) a favor del grup d'elotuzumab. Es van informar esdeveniments adversos de grau 3 o 4 en el 57% dels pacients en el grup d'elotuzumab i en el 60% en el grup de control. Els esdeveniments més comuns van ser neutropènia (13% en el grup d'elotuzumab vs 27% en el grup control), anèmia (10% vs 20%) i hiperglucèmia (8% vs 7%). Es van notificar infeccions de qualsevol grau en el 65% dels pacients en cadascun dels dos grups, amb infeccions de grau 3 o 4 en el 13% dels pacients en el grup d'elotuzumab i en el 22% en el grup de control.	2a l J
152	*Attal M* 2019	Fase 3, multicèntric aleatoritzat, obert	307	Isatuximab 10 mg/kg més pomalidomida 4 mg més dexametasona 40 mg (20 mg per a pacients majors de 75 anys) o pomalidomida 4 mg més dexametasona 40 mg.	SLP 11,5 mesos (IC 95% 8,9-13,99) (E) vs 6,5 mesos (4-5-8,3 (CR) 0,596, IC 95% 0,44–0,81; p = 0,001 Reaccions a la infusió (56 [38%] vs 0), infeccions del tracte respiratori superior (43 [28%] vs 26 [17%]) i diarrea (39 [26%] vs 29 [20%]). Es van informar esdeveniments adversos amb un desenllaç fatal en 12 pacients (8%) en el grup d'isatuximab-pomalidomida-dexametasona i 14 (9%) en el grup de pomalidomida-dexametasona. Es van informar morts per esdeveniments adversos relacionats amb el tractament en un pacient (< 1%) en el grup d'isatuximab-pomalidomida-dexametasona (sèpsia) i dues (1%) en el grup de pomalidomida-dexametasona (pneumònia i infecció del tracte urinari).	

Sobre la base d'aquestes premisses, i d'acord amb l'anàlisi de l'evidència, en el si del grup de treball es recomana l'algoritme terapèutic següent:

Figura 1. **Algoritme de tractament**



(*) Hi ha evidència nivell I que KD és inferior a tractaments triples basats en KD, com KD i lenalidomida o KD i daratumumab. En pacients que no han rebut manteniment amb lenalidomida o l'han interromput precoçment es recomana LENA-KD. KD i daratumumab no disposen de preu reemborsament en el moment actual, però s'avaluaran com a substituts de KD en aquest algoritme quan estiguin disponibles.

(**) Hi ha evidència nivell I de superioritat per a les combinacions POM-DEX + bortezomib o POM-DEX + isatuximab, tot i que encara no disposen de dictamen nacional ni preu reemborsament. En el moment que es trobin disponibles s'avaluaran com a potencials substituts de POM-DEX en aquest algoritme.

E. Tractaments complementaris

e.1. Radioteràpia del dolor i la compressió medul·lar

La radioteràpia es fa servir per al tractament dels símptomes i les complicacions secundàries a les lesions òssies.[153] La radioteràpia amb intenció pal·liativa és necessària en un 38% dels pacients amb mieloma en algun moment de l'evolució de la malaltia.[154] La radioteràpia s'ha demostrat capaç d'aconseguir un benefici analgèsic i una millora dels símptomes neurològics, promoure la recalcificació òssia i impactar en la situació funcional i la qualitat de vida del pacient amb mieloma. Les indicacions de la radioteràpia pal·liativa o complementària són el tractament de lesions òssies simptomàtiques sense control adequat del dolor amb tractament mèdic i les lesions òssies amb risc de fractura o compressió medul·lar. En aquest últim cas el tractament es pot haver de combinar amb cirurgia estabilitzadora o vertebroplàstia.

La dosi i el fraccionament s'han de decidir de manera individualitzada d'acord amb les condicions generals del pacient i la situació evolutiva de la malaltia. Es poden plantejar des de dosis úniques de 8-10 Gy en pacients amb malalties molt avançades fins a esquemes normofraccionats amb dosis de 30-40 Gy en pacients amb lesions simptomàtiques i voluminoses i/o risc de fractura. Diverses sèries retrospectives[155–158] donen xifres de control del dolor (complet o parcial) en un 80-95% dels casos. No hi ha acord total pel que fa al benefici analgèsic entre restringir les dosis (8-10 Gy) i el volum de tractament quan l'objectiu del tractament només és l'antiàlgic159,39 o dosis normofraccionades de 20-30Gy.[158,160] Per tant, quan l'objectiu és exclusivament el control del dolor, la pauta més adequada sol ser la dosi única de 8 Gy.

La compressió del cordó medul·lar (CM) és una complicació neurològica habitual en els pacients amb lesions òssies vertebrals per mieloma.[161] El pronòstic dels pacients amb compressió medul·lar relacionada amb mieloma o limfoma és millor que el d'altres neoplàsies, amb supervivències del 85% als 6 mesos davant d'un 25%, per exemple, en el càncer de pulmó.[162,163,80] Els tractaments amb 30 Gy en 10 fraccions, 37 Gy en 15 fraccions o 40 Gy en 20 fraccions semblen garantir millor control local i millora funcional als 6 i 12 mesos que els anomenats esquemes curts (dosi única de 8 Gy o 20 Gy en 5 fraccions de 4Gy).[165] En canvi, no s'observen diferències comparant dosis de 30 Gy amb dosis més altes, per la qual cosa els autors recomanen l'esquema de 30 Gy en dues setmanes per als pacients amb mieloma i pronòstic de vida superior a 6 mesos.

Recomendació

La radioteràpia és un tractament efectiu en el control del dolor i les complicacions causats per lesions òssies de mieloma.

Les dosis i l'esquema de fraccionament es decidiran de manera individualitzada en funció de l'estat del pacient, la situació de la malaltia i el risc de fractura. Així doncs, es pot optar per esquemes hipofraccionats de 8-20 Gy en els casos més desfavorables fins a esquemes de 30 Gy normofraccionats en els de més bon pronòstic.

En el tractament de la compressió medul·lar també s'ha d'individualitzar el tractament i són preferibles els esquemes curts de radioteràpia en pacients amb mal pronòstic a curt termini i els esquemes llargs (preferiblement 30 Gy en 2 setmanes) en pacients amb estat ambulatori conservat i una sobrevida esperada de més de 6 mesos.

e.2. Insuficiencia renal e hipercalcemia

La insuficiència renal (IR) moderada o greu és present en el moment del diagnòstic en el 20% dels pacients amb MM[166] i en el 25% en el curs posterior de la malaltia.[137,166,167] L'excreció de proteïnúria de cadenes lleugeres abundant es correlaciona amb el risc de dipòsit tubular de proteïna i insuficiència renal. La hipercalcèmia és un altre factor que empitjora la funció renal. L'afectació renal s'associa a un risc més gran de complicacions precoces i a un pronòstic més dolent en termes d'SG (216-220). La IR és reversible en funció de la gravetat, el temps des de la instauració, la proteïnúria BJ i la presència de desencadenants reversibles com ara infeccions, fàrmacs nefrotòxics o hipercalcèmia.

La combinació d'hipercalcèmia > 11,5 mg/dl o 2,88 µmol/l i proteïnúria < 2 g/24 h defineix una IR habitualment reversible.[137,166] Més del 50% dels pacients amb aquests factors assoleixen una funció renal normal durant els tres primers mesos de tractament. Els fàrmacs que han demostrat més evidència en la reducció ràpida de la proteïnúria i, per tant, potencialment més útils per revertir la insuficiència renal són la dexametasona en dosis altes i el bortezomib.[137,139,168,169] Una mesura que cal prendre és la hidratació abundant, fins a 150 ml/h de sèrums isotònics[169] excepte en casos amb IR oligúrica de més de 24 hores[168,170–172] (en què caldria valorar la possibilitat de diàlisi) o en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva greu. L'alcalinització pot ser beneficiosa, encara que el grau d'evidència de què es disposa és limitat.[75,170–177] És important corregir la hipercalcèmia en tots els casos.[178]

En pacients amb insuficiència renal severa i una càrrega important de cadenes lleugeres circulants es podria plantejar l'ús de diferents tècniques de depuració de cadenes lleugeres com les membranes de diàlisis d'high cut-off (HCO) o filtres d'adsorció de polimetilmetacrilat més econòmics i que poden ajudar a reduir la càrrega tumoral si s'utilitzen juntament amb la instauració precoç de tractament per al mieloma.[179–181]

La hipercalcèmia es defineix com aquella situació clínica que cursa amb calci sèric corregit (calci corregit = calci mesurat – [proteïnes totals g/dl x 0,676] + 4,87) > 11,5 mg/dl (2,88 mmol/l) (*taula* 4). El 10% dels casos d'MM sense IR es presenten amb hipercalcèmia, mentre que en el cas de pacients amb IR,

aquest percentatge augmenta fins al 60%.[171,182,183] A part de la hidratació adequada, el tractament recomanat de la hipercalcèmia moderada o severa (calci sèric corregit > 3,0 mmol/l o 12 mg/dl) associada a l'MM consisteix en diürètics (manteniment de la diüresi > 2,5 l/24 h), corticoides (dexametasona 20-40 mg/24 h o hidrocortisona 100 mg/ 8-12h) i bifosfonats. El zoledronat en dosi única de 4 mg és el fàrmac que ha demostrat més eficàcia. Hi ha mesures addicionals importants com evitar l'administració de fàrmacs nefrotòxics, particularment AINE,[75] contrastos radiològics i antibiòtics (aminoglucòsids principalment), i tractar les infeccions precoçment amb fàrmacs no nefrotòxics.

Les situacions d'IR severa oligúrica (50% dels casos amb IR), en les quals hi ha sobrecàrrega de líquids, hipercalièmia o urèmia, requereixen tractament de diàlisi. La diàlisi és compatible amb el tractament estàndard del mieloma, però requereix ajustos en les dosis de melfalan i lenalidomida. Els pacients amb MM en diàlisi tenen una SG mediana de 20 mesos i el 25% arriba a SG > 3 anys amb bona qualitat de vida. L'SG mediana ha millorat al llarg dels últims 20 anys.[168,170,182,184–186]

El recanvi plasmàtic no s'ha relacionat amb millor SG[187] i en estudis practicats en pacients amb tractaments actuals de mieloma tampoc s'ha correlacionat amb una reducció superior del component monoclonal,[180,188–190] per la qual cosa aquesta guia no el recomana.

e.3. Malaltia òssia i administració de bifosfonats

Es recomana administrar àcid zoledrònic 4 mg, en 15 minuts, cada 3-4 setmanes, atès que aconsegueix una reducció significativa dels esdeveniments ossis i una millora de la supervivència global per la sinergia amb el tractament antitumoral,[15,161,191–198] o pamidronat 90 mg via intravenosa, en un mínim de 2 h, en els pacients amb MM actiu amb o sense evidència (per radiografia simple o imatge) de destrucció lítica de l'os o de fractura compressiva de l'espina dorsal per osteopènia.[199,200]

No hi ha evidència de benefici en l'ús bifosfonats en el mieloma quiescent.[159]

Es recomana mantenir el tractament amb bifosfonats durant un màxim de 2 anys. No es recomana excedir aquest període pel risc d'aparició de complicacions (IR o ONM).[153,201–207] Es pot augmentar l'interval d'administració cada 3 mesos en pacients amb MM no actiu o en tractament de manteniment.[200]

Abans d'iniciar el tractament és recomanable que el pacient se sotmeti a una revisió odontològica. Durant el tractament és important mantenir una adequada higiene bucal i evitar procediments invasius (extraccions) a fi de prevenir l'osteonecrosi de mandíbula. No hi ha consens respecte a quant de temps s'ha de mantenir el pacient sense bifosfonat prèviament a un procediment dental invasiu, però es recomana interrompre el tractament amb bifosfonats des de 3 mesos abans fins a 3 mesos després de l'extracció dental.[208] En cas d'aparició d'osteonecrosi se n'ha de suspendre l'ús definitivament.

Cal considerar l'administració de denosumab en pacients amb IR.[209] El denosumab és una anticòs monoclonal (IgG2) humà que s'uneix amb gran afinitat i especificitat al lligand del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL).

Denosumab ha demostrat no inferioritat vs àcid zoledrònic en la prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet en un estudi randomitzat, doble cec, fase III, en el qual es van incloure pacients (n = 1.718) amb MM de nou diagnòstic i es van aleatoritzar 1:1 a rebre denosumab 120 mg cada 4 setma-

nes per via subcutània vs àcid zoledrònic 4 mg cada 4 setmanes per via intravenosa. Es van observar menys efectes adversos relacionats amb la toxicitat renal en el grup tractat amb denosumab.

e.4. Profilaxi de la infecció en el mieloma múltiple

La infecció és una causa major de morbiditat i mortalitat en pacients amb MM. L'augment de la susceptibilitat a la infecció del pacient amb mieloma és el resultat de la interacció entre els tractaments antineoplàsics, l'edat i les complicacions relacionades amb la malaltia.

La immunodeficiència que acompanya el mieloma afecta diferents branques del sistema immunitari i ocasiona mal funcionament de les cèl·lules B que es manifesta amb hipogammaglobulinèmia i anomalies numèriques així com de la funció de les cèl·lules dendrítiques i de les cèl·lules T.[210]

Malgrat que no es coneix clarament quin és el mecanisme més rellevant pel qual els pacients amb MM presenten un risc augmentat d'infecció, la hipogammaglobulinèmia policlonal ha estat associada clàssicament a la infecció per gèrmens encapsulats (*Streptococcus penumoniae* i *Haemophilus influenzae*) i bacils gramnegatius.[211]

Altres factors que poden contribuir a la infecció del pacient amb MM són la insuficiència renal (IR), el compromís respiratori afavorit per l'aixafament de vèrtebres toràciques o pel tractament amb opiacis, el dany de la mucosa del tub digestiu causat pel tractament i l'ús de corticoides i la neutropènia induïda pels citostàtics. El risc d'infecció és superior durant els primers 2-4 mesos de tractament,[212,213] camb quadres de pneumònia i bacterièmia causats típicament per *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.[214] Es consideren pacients amb alt risc d'infecció aquells que presenten MM en tractament i algun dels factors següents: història prèvia d'infeccions de repetició, IR i hipogammaglobulinèmia severa o en tractament amb règims que contenen corticoides.[215–217]

Com en altres patologies hematològiques, l'ús d'antibioteràpia infecciosa profilàctica és controvertit, però pot ser especialment beneficiós iniciar-lo durant els 2-3 primers mesos de la teràpia per a mieloma en pacients d'alt risc d'infecció o en pacients que reben lenalidomida o pomalidomida.[218] Cal destacar l'estudi multicèntric fase 3,[219] doble cec, aleatoritzat en pacients afectats de mieloma múltiple de nou diagnòstic candidats a tractament a rebre placebo vs levofloxacina 500 mg/d oral com a profilaxi de la infecció durant les primeres 12 setmanes del tractament. Aquest estudi conclou que l'addició de levofloxacina com a profilaxi durant les 12 primeres setmanes de la teràpia va reduir significativament els episodis febrils i la mort en comparació amb el placebo sense augmentar les complicacions mèdiques derivades de les infeccions. Se suggereix que levofloxacina es podria utilitzar en profilaxi per a pacients amb un nou diagnòstic de mieloma sotmès a teràpia antimieloma.

En el cas de pacients sotmesos a tractament amb inhibidors del proteosoma com bortezomib[104,220–224] i carfizomib[119,128] i pacients que reben tractament amb daratumuab es recomana la profilaxi amb aciclovir (800 mg/dia), valaciclovir (500 mg/dia) o famciclovir (500 mg/8 h). La taxa d'infecció pel virus de la varicel·la zòster (VZV) en els braços del daratumumab dels estudis pivotals per a mieloma recidivat/refractari oscil·la entre el 2% i el 5%.[24] Aquesta troballa s'explica probablement per la inclusió d'agents immunomoduladors, inhibidors de proteosomes i corticoides dins dels règims de combinació avaluats en aquests assaigs. La profilaxi contra l'herpesvirus amb aciclovir s'ha d'administrar a pacients seropositius amb VZV

almenys una setmana abans de començar la teràpia amb daratumumab i almenys 12 setmanes després d'interrompre-la.[220]

La eficacia de la vacunación de los pacientes con MM contra los virus influenza A y B y *Streptococcus penumoniae* es dudosa, pero se recomienda al menos en pacientes post-TPH y pacientes con infecciones recurrentes por gérmenes encapsulados. En pacientes con hipogammaglobulinemia hay evidencia de la necesidad de vacunación.[225,226]

La reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) en pacients en tractament amb quimioteràpia o immunosupressors es pot produir durant el tractament o després d'un temps prolongat d'haver-lo acabat. Abans de començar la teràpia es recomana fer un estudi serològic de cribratge per a VHB i determinar HBsAg, anti-HBs i Ac anti-HBc.[227,228] L'AEMPS ha emès una alerta de seguretat sobre el risc de reactivació del VHB en pacients tractats amb daratamumab i ha informat que les dades disponibles actualment suggereixen que la freqüència observada de reactivació del VHB associada a aquest fàrmac és superior que amb altres fàrmacs per tractar el mieloma. Segons un comunicat del laboratori fabricant, també sembla que hi ha un risc incrementat de reactivació del VHB amb el tractament amb carfilzomib després del seguiment dels diferents assaigs clínics amb aquesta molècula.

En pacients amb HBsAg positiu o amb HBs negatiu i anticossos anti-HBc positius es recomana fer una prova de detecció d'ADN viral i instaurar profilaxi antiviral amb un anàleg de nucleòtid (lamivudina o tenofovir/entecavir), començant almenys una setmana abans d'iniciar el tractament antimieloma i mantenint-lo fins a 12 mesos després d'acabar-lo. El tractament amb daratumumab s'ha de suspendre si es produeix una reactivació del VHB i instaurar el tractament adequat en cada cas. En cas de control de la reactivació del VHB, la reinstauració del tractament amb daratumumab s'ha de discutir amb experts en VHB.[229]

e.5. Profilaxi de les complicacions trombòtiques associades a talidomida, lenalidomida i pomalidomida

L'associació entre el càncer i els episodis tromboembòlics venosos (ETV) està ben documentada. Concretament, en els pacients diagnosticats d'MM la incidència varia entre el 3-10%..[230,231] Els fàrmacs immunomoduladors (talidomida, lenalidomida i pomalidomida) combinats amb dexametasona s'han associat a una incidència superior de fenòmens tromboembòlics respecte a la branca control fins a afectar més del 20% de pacients.[232–237] En estudis posteriors amb profilaxi (incloent-hi l'assaig pivotal de pomalidomida) aquesta incidència es redueix dràsticament.[238–240]

No hi ha evidència suficient sobre quina és la millor profilaxi en aquests pacients, però en tot cas l'ús d'anticoagulants orals antivitamina K és problemàtic, atès el risc d'hemorràgia, i els nous anticoagulants orals no tenen indicació i no hi ha experiència suficient pel que fa a pacients amb mieloma. En conseqüència, l'heparina de baix pes molecular es considera l'opció més segura, tot i que els estudis en què la profilaxi s'ha fet amb àcid acetilsalicílic també refereixen dades acceptables en la taxa d'esdeveniments tromboembòlics.

En pacients amb càncer, la major part d'ETV apareixen en els 12 mesos posteriors al diagnòstic, per la qual cosa seria raonable administrar profilaxi anticoagulant durant 4-6 mesos. En pacients sense factors de risc es considera segur passar a àcid acetilsalicílic després dels quatre primers cicles.[241–246]

La presència de dos o més dels factors de risc següents es considera suficient per desaconsellar l'àcid acetilsalicílic i optar per l'heparina de baix pes molecular, d'acord amb el document de recomanacions de Palumbo Palumbo *et al.*[94]

- Diagnòstic d'MM.
- Hiperviscositat.
- Història prèvia de fenòmens tromboembòlics.
- Obesitat (índex de massa corporal > 30).
- Comorbiditats, en particular cardíaca, diabetis, insuficiència renal i malalties antiinflamatòries.
- Antecedents de trombofília o patologia concomitant associada a trombofília.
- Cirurgia recent (particularment neurològica o ortopèdica).
- Eritropoetina, dosis altes de dexametasona, hormonoteràpia, doxorubicina.

Encara que no es recomana iniciar l'anticoagulació amb warfarina o derivats ni hi ha indicació per als nous anticoagulants orals, en pacients que ja estiguin rebent aquests tractaments prèviament a causa de problemes cardíacs no seria aconsellable substituir aquestes teràpies per una altra classe de profilaxi.

En els pacients que presenten un episodi tromboembòlic durant el tractament farmacològic, el tractament d'elecció és l'heparina de baix pes molecular a dosis terapèutiques durant tota la durada del tractament.

e.6. Maneig de la neuropatia perifèrica (NP)

Alguns pacients amb MM presenten una NP subclínica o clínica secundària a comorbiditats (diabetis *mellitus*, síndrome del túnel carpià i altres síndromes compressives, insuficiència renal crònica, dèficit de vitamina B_{12}, polineuropatia desmielinitzant inflamatòria crònica).[247–253] Bortezomib i talidomida són fàrmacs inductors de neuropatia perifèrica. Els pacients tractats amb bortezomib o talidomida han de ser interrogats de manera activa per diagnosticar precoçment la neuropatia. L'única intervenció realment eficaç és la detecció precoç amb suspensió o reducció del fàrmac causant segons fitxa tècnica. El dolor neuropàtic sol respondre malament a l'analgèsia convencional (vegeu *ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del dolor oncològic*). La mesura més eficaç és el reforç del tractament basal del dolor, que es pot potenciar amb benzodiazepines, amitriptilina, gabapentina o pregabalina, malgrat que l'evidència amb qualsevol d'aquests fàrmacs és escassa.

El tractament tòpic té una eficàcia limitada.[253] S'han utilitzat la crema de capsaicina al 0,075%, que actua en els receptors de calor i del dolor del nervi perifèric (TRPV1), el mentol, que actua en els receptors del fred (TRPV8) i pot ser útil en pacients amb disestèsies de fred o calor,[254,255] i la pomada al 5% de lidocaïna per al dolor neuropàtic superficial (com el de la neuràlgia postherpètica), aplicada durant 12 hores, que aconsegueix una millora en pocs dies però amb un màxim d'efectivitat al cap de 2-4 setmanes.[256,257]

e.7. Maneig de l'anèmia

L'anèmia és una de les manifestacions clíniques més freqüents de l'MM. S'ha de considerar l'administració de FEE als pacients amb MM en tractament antimieloma que presentin un nivell d'Hb <10 g/dl i símptomes després d'excloure altres causes d'anèmia. La indicació de tractament amb FEE ha d'anar precedida d'un estudi d'anèmies complet que permeti descartar ferropènia o altres estats de carència que podrien impedir una resposta adequada. S'ha d'avaluar individualment el risc/benefici en pacients que presenten factors de risc d'ETV com a antecedent de trombosi, cirurgia, immobilització prolongada o tractament amb fàrmacs immunomoduladors. La dosi s'ha d'ajustar de manera individualitzada per mantenir un nivell d'Hb no superior a 11-12 g/dl.

e.8. Insuficiència renal

Recomanacions de tractaments complementaris per al maneig del pacient amb mieloma múltiple

Malaltia òssia i administració de bifosfonats

- Es recomana administrar bifosfonats (zoledronat o pamidronat) en una dosi mensual, durant un màxim de 2 anys, als pacients amb MM actiu que requereixin tractament sistèmic amb o sense evidència (per radiografia simple o imatge) de destrucció lítica de l'os o fractura compressiva de la columna vertebral per osteopènia (nivell d'evidència IA).
- En els pacients sense MM actiu o en tractament de manteniment s'ha de considerar la reducció de l'interval d'administració cada 3 mesos.[200]
- En casos de recaiguda amb afectació òssia molt important s'ha de valorar el tractament addicional en el moment de la recaiguda, amb vigilància especial de l'osteonecrosi mandibular.
- Es recomana un examen de salut bucodental basal i monitorar el risc d'osteonecrosi de mandíbula.

Hipercalcèmia

- Se recomienda hidratación osteonecrosis de mandíbula.amb renal y se suspenderán siempre dos m
- La dosis de zoledronato recomendada en hipercalcbula.amb renal y se suspenderán siempre dos meses a la albúmina ≥12,0 mg/dl o 3,0 mmol/l) es una dosis única de 4 mg.

Infección

- Es recomana fer profilaxi antibiòtica durant les 12 primeres setmanes de tractament antimieloma en pacients de nou diagnòstic. Una opció és levofloxacina 500 mg/dia.
- Es recomana que els pacients tractats amb inhibidors del proteosoma (bortezomib i carfizomib) i daratumumab rebin profilaxi antiviral per prevenir la infecció per VHS i VVZ.
- En pacients tractats amb daratumumab es recomana iniciar profilaxi antiviral a tots els que presentin HBsAg positiu o bé HbsAg negatiu i Ac anti-HBc positiu per evitar el risc de reactivació del virus.

Complicacions trombòtiques

- En els pacients amb MM en tractament amb combinacions que incloguin talidomida, lenalidomida o pomalidomida es recomana

Factors de risc	Recomanació
Factors individuals: • Obesitat (IMC > 30). • Història prèvia de fenòmens tromboembòlics. • Catèter venós central o marcapassos. • Comorbiditats, en particular cardíaca, diabetis, IR i infecció aguda o immobilització. • Antecedents de trombofília o patologia concomitant associada a trombofília. • Cirurgia recent (particularment neurològica o ortopèdica). • Eritropoetina	**Baix risc:** cap factor de risc o només un factor individual/riscos relacionats amb MM: • Àcid acetilsalicílic 100-300 mg/d. Alt risc: ≥ 2 factors individuals/riscos relacionats amb MM: • Heparines de baix pes molecular (dosis equivalents a enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulació oral (INR 2-3).
Factors de risc relacionats amb l'MM: • Diagnosi d'MM *per se*. • Hiperviscositat.	
Tractament MM: • Immunomoduladors (talidomida, lenalidomida i pomalidomida) en combinació amb: · Dosis altes de dexametasona (≥ 480 mg per mes). · Doxorubicina. · Combinació amb quimioteràpics.	**Alt risc:** • Heparines de baix pes molecular (dosis equivalents a enoxaparina 40 mg/d) o anticoagulació oral (INR 2-3).

Neuropatia perifèrica

- Si un pacient presenta una disminució significativa en l'escala NCI o dades de neuropatia perifèrica per al tractament antimieloma, el tractament s'ha d'ajustar segons fitxa tècnica.

Dosis de fàrmacs (adaptat de la guia NICE)

Fàrmac	Dosi d'inici (mg/dia)	Dosi màxima (mg/dia)
Amitriptilina	10	75
Pregabalina	150 (en 2 dosis)	600 (en 2 o 3 dosis)
Duloxetina	60	120
Tramadol	50-100	400
Gabapentina	600-900 (en 2 o 3 dosis)	3.600

Anèmia

- S'ha de considerar l'administració de FEE en els pacients amb MM en tractament antimieloma que presentin un nivell Hb <10 g/dl, després d'excloure altres causes d'anèmia (A, 1b). La dosi s'ha d'ajustar de forma individualitzada per mantenir un nivell d'Hb entre 11-12 g/dl.

F. Cures i suport en el mieloma múltiple

f.1. Cures d'infermeria

L'equip multidisciplinari està integrat, entre altres, per la infermera clínica referent de mieloma múltiple, que té un paper fonamental en el tractament del pacient. La infermera proporciona atenció integral i continuïtat en les cures durant tot el procés de la malaltia, col·labora en les tasques de gestió i és la persona de referència per al pacient i la família. A continuació es descriuen les diferents funcions de la infermera clínica referent.

ROL ASSISTENCIAL

Primera visita

És recomanable que tots els pacients candidats a tractament hematoespecífic acudeixin a una primera visita amb la infermera, en la qual s'acull el pacient, se'n fa la valoració integral i se li imparteix educació sanitària.

Durant l'acollida del pacient se li facilita informació sobre el centre, l'equip que integra la unitat i els telèfons de contacte.

Es fa una valoració integral del pacient i de l'entorn familiar tenint en compte aspectes físics i psicosocials amb l'objectiu d'establir un pla de cures que doni resposta a les seves necessitats i poder fer, en cas necessari, les derivacions als diferents professionals com psicooncologia i treball social, entre d'altres.

Se li proporciona educació sanitària oral i escrita sobre la malaltia, les proves diagnòstiques i el tractament de quimioteràpia/immunoteràpia (via d'administració, durada, periodicitat), així com possibles efectes secundaris, signes d'alarma i normes de nova consulta. Es valora l'accés venós del pacient.

Visites de seguiment

Durant les visites de seguiment es controlen els símptomes relacionats amb la malaltia i/o derivats del tractament i es reforça l'educació sanitària del pacient perquè pugui actuar adequadament, afavorir la seva autonomia i millorar la seva qualitat de vida.

El nombre de visites successives s'individualitza segons les necessitats concretes del pacient. Poden ser presencials o telefòniques.

ROL DE GESTIÓ

La gestió de la infermera durant el procés oncològic inclou diferents funcions de coordinació: processos diagnòstics i terapèutics per aconseguir que es facin en els terminis òptims, plans de cures, interconsultes i connexió entre els diferents serveis de l'hospital i extrahospitalaris.

f.2. Atenció de suport

f.2.a. Cures pal·liatives

Els pacients afectats d'MM solen presentar una càrrega simptomàtica elevada, tot i que poden estar paucisimptomàtics o asimptomàtics durant llargs períodes de temps,[258] per la qual cosa és recomanable portar a terme una valoració multidimensional i un seguiment conjunt per part dels equips de Cures Pal·liatives, preferiblement de manera precoç.[259]

El dolor és un dels símptomes més freqüents de l'MM, amb una prevalença del 80% i una taxa d'incidència del 100%.[258] És el símptoma principal de derivació a Cures Pal·liatives.[260] La freqüència del dolor en el moment del diagnòstic arriba a ser de fins al 60-80%[261] i té relació sobretot amb els esdeveniments ossis,[261] però a mesura que progressen la malaltia i/o les línies de tractament també s'hi pot afegir toxicitat farmacològica dels agents antitumorals com, per exemple, neuropatia perifèrica.[262] Per tant, si tenim en compte la complexitat de la clínica dolorosa ja al començament de la malaltia[261] i l'elevada càrrega simptomàtica de l'MM,[258] la valoració precoç per Cures Pal·liatives pot aportar experiència i coneixements per al maneig multidisciplinari d'aquests pacients,[259] així com guies completes de tractament del dolor basades en l'evidència com la *ICOpraxi de dolor*.[263] Referent a això, el treball conjunt amb la Clínica del Dolor i Oncologia Radioteràpica (vegeu secció e.1) és bàsic, ja que pot aportar tècniques analgèsiques efectives com vertebroplàstia, bloquejos nerviosos, col·locació de pegats de capsaicina, radioteràpia antiàlgica, etc.[263]

D'altra banda, actualment la interrelació clàssica entre Cures Pal·liatives i Hematologia Clínica centrada en el final de la vida[260] està canviant2[2,7] atesos els beneficis aportats per la intervenció precoç i la integració primerenca de les Cures Pal·liatives en l'assistència de pacients hematològics.[260,264] La intervenció precoç pot promoure el control de la càrrega simptomàtica i el distrès emocional i influir positivament en la qualitat de vida.[259] En la intervenció limitada al final de la vida, els beneficis són marginals ja que no es poden atendre les necessitats del pacient i la família de manera holística ni multidimensional i, per tant, es pot augmentar el distrès emocional en l'experiència de malaltia així com en el dol.[260] En aquest context es podria considerar que les derivacions a Cures Pal·liatives basades en pronòstic resulten escassament aplicables.[264] En aquest marc, adquireix especial rellevància la integració i comunicació entre els equips de Cures Pal·liatives i Hematologia Clínica per poder portar a terme un pla adaptat i consensuat del pacient afectat d'MM i la seva família.[259] En aquest sentit, s'han fet propostes de col·laboració i recomanacions per a la derivació a Cures Pal·liatives de pacients hematològics candidats a intervenció precoç (*taula 14*).[265]

En conclusió, és important individualitzar la intervenció de cures pal·liatives en els pacients afectats d'MM i de qualsevol altra neoplàsia hematològica adaptant-la a les seves necessitats en cada moment.[264,265] En aquest context, els pacients asimptomàtics, potencialment curables i sense altres dificultats psicosocials no haurien de ser valorats a priori per un equip de cures pal·liatives,[8] tot i que independentment de l'objectiu del tractament, la intervenció precoç de cures pal·liatives pot facilitar les transicions en cas d'empitjorament o refractarietat i contribuir així a millorar la continuïtat assistencial i, per tant, la qualitat de vida del pacient i la família.[259,264,265]

Taula 14. Objectius de les cures pal·liatives precoces en neoplàsies hematològiques (adaptat de LeBlanc TW, El-Jawahri A, 2015)[265]

Qui necessita cures pal·liatives?	Per què?
Pacients amb neoplàsies hematològiques i: • Càrrega simptomàtica elevada. • Símptomes refractaris o crònics. • Símptomes relacionats amb les noves teràpies. • Ingressats per a trasplantament de progenitors hematopoètics. • Malaltia d'empelt contra hoste crònica. • Distrès emocional important (sobretot en el diagnòstic/recaiguda). • Dificultat per fer front a la malaltia. • Complexitat familiar i psicosocial. • Dificultats per entendre l'evolució o el pronòstic de la malaltia. • Pacients amb mal pronòstic, esperança de vida limitada o comorbiditat important.	**Les cures pal·liatives especialitzades:** • Milloren el control simptomàtic i la qualitat de vida. • Milloren el control simptomàtic i proporcionen cures de suport excel·lents. • Redueixen el distrès psicològic. • Milloren les estratègies d'afrontament dels pacients. • Ajuden la família i els cuidadors i aborden les necessitats socials dels pacients. • Milloren la comprensió pronòstica dels pacients. • Faciliten la planificació al final de la vida i preparen els pacients emocionalment i psicològicament per al final de vida.

f2.b. Hematogeriatria

L'MM afecta principalment pacients d'edat avançada. Més del 60% dels diagnòstics i el 75% de les morts es produeixen en pacients majors de 65 anys.[266] No obstant això, la població d'edat avançada és molt heterogènia pel que fa a condicions de salut i l'establiment d'una estratègia terapèutica s'ha de basar a oferir a cada pacient l'opció més intensiva possible d'acord amb el seu perfil de fragilitat.[267,268]

El gold standard per classificar els pacients en funció del seu perfil de fragilitat és la Valoració Geriàtrica Integral (VGI),[4] una eina multidimensional i multidisciplinària que avalua, mitjançant escales validades, tots aquells aspectes de la vida del pacient i el seu entorn que poden tenir un impacte en la manera com el pacient tolera els tractaments i hi respon. La VGI ha demostrat tenir un paper predictiu pel que fa a toxicitat i pronòstic i serveix com a eina de suport en la presa de decisions terapèutiques. La VGI, a més de classificar els pacients en funció de les condicions biològiques i funcionals, incorpora un pla d'intervencions geriàtriques orientat a optimitzar i/o donar suport a aquestes condicions i portar a terme un seguiment durant el tractament.[269]

Atès que la necessitat de recursos necessaris per implementar una VGI en la rutina assistencial (espai, temps i especialistes en geriatria) és difícilment assumible en la majoria de centres, s'han plantejat alternatives més simples que, si bé no poden substituir el benefici de la VGI, en poden permetre una implementació més universal.

Si es disposa de suport geriàtric, s'han d'utilitzar eines de cribratge de fragilitat que permetin seleccionar aquells pacients que requeriran una valoració més àmplia mitjançant VGI.[269] LLes eines de cribratge més utilitzades i validades a l'entorn del pacient oncològic són el Vulnerable Elderly Survey (VEUS-13)[270] i el Geriatric 8 (G8).[271]

També son útils les eines de valoració geriàtrica bàsica que puguin ser aplicades per professionals no especialistes en geriatria.[272] En aquest context han sorgit múltiples iniciatives específiques per al pacient afectat d'MM:

- International Myeloma Working Group (IMWG frailty score).[273]
- Revised Myeloma Comorbidity Score (R-MCS).[274]
- Hematopoetic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI/Sorror).[275]

ANNEX 1. ICOseguiment del mieloma múltiple

Presentació clínica de l'MM	Periodicitat	Proves recomanades
MM simptomàtic en tractament actiu	S'ha d'avaluar la resposta abans de cada cicle	• Hemograma i recompte diferencial. • Ionograma i calci sèric total. • Creatinina i urea sèriques. • Proteïnes totals, albúmina i proteïnograma sèric (electroforesi) amb quantificació del CM. • Immunofixació sèrica (només si l'EF és negativa). • Proteïnúria de 24 hores, uroproteïnograma (electroforesi) amb quantificació del CM, si escau, i immunofixació en orina (només si l'EF és negativa).
MM asimptomàtic	Cada tres mesos, ajustable segons criteri clínic i criteris de risc	

MM: mieloma múltiple; CM: component monoclonal; EF: electroforesi.

Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia esmentats a la guia.

Esquemes d'ús habitual

Esquema	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
	Primera línia candidats a TPH	
VTD inducció primera línia	Bortezomib: 1,3 mg/m² sc dies 1, 4, 8, 11. Talidomida. Inicial: 50 mg/d oral durant dues setmanes. Si hi ha bona tolerància, s'ha d'escalar-la fins a 100-200 mg/d oral. Administració contínua. Dexametasona: 40 mg oral dies 1-4 i 9-12, cicles de 28 dies.	Cada 28 dies
Condicionament TPH	200 mg/m² dosi unica bol iv dia -2 o be 100 mg/m² bol ev dies -3 i -2 de la infusio de progenitors. Ajust en cas d'insuficiencia renal.	Un únic procediment
	Primera línia no candidats a TPH	
MPV-D i manteniment amb daratumumab	Daratumumab: daratumumab (iv), 16 mg/kg. Freqüència d'administració: Setmanal: setmanes 1 a 9 (cicles 1-3). Cada 3 setmanes: setmanes 10 a 24 (cicles 4-8). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥ 9). Bortezomib: 1,3 mg/m² sc els dies 1,4,8 y 11, 22,25,29,32 (primer cicle) i a partir del primer cicle (setmana 7) dies 1,8,22,29. Melfalan: 0,25 mg/kg (o 9 mg/m²) oral, dies 1-4 de cada 4-6 setmanes (segons tolerància). Prednisona: 60 mg/m² 1-4 i 29-32 oral.	
	Recaiguda	
KRD	Carfilzomib iv, dosi inicial 20 mg/m² (dosi màxima 44 mg) en el cicle 1, dies 1 i 2. O, si es tolera la dosi inicial, 27 mg/m² (dosi màxima 60 mg) dies 8, 9, 15, 16 del cicle 1. O cicles 2-12: 27 mg/m² dies 1, 2, 8, 9, 15, 16. O cicles ≥ 13-18: 27 mg/m² dies 1, 2, 15, 16. El tractament pot continuar més enllà dels 18 mesos basant-se en l'avaluació individual del balanç benefici/risc Lenalidomida: 25 mg/dia els dies 1-21. Dexametasona: 40 mg/dia els dies 1, 8, 15 i 22.	Cada 28 dies

Esquemes d'ús habitual

Esquema	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
KD	Carfilzomib ev, dosi inicial: 20 mg/m^2 (dosi màxima 44 mg) en el cicle 1, dies 1 i 2. Si es tolera la dosi inicial: 56 mg/m^2 (dosi màxima 123 mg) dies 8, 9, 15 i 16 del cicle 1. Cicles ≥ 2: 56 mg/m^2 dies 1, 2, 8, 9,15 i 16. Dexametasona (oral o ev): 20 mg els dies 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 i 23.	Cada 28 dies
DVD	Daratumumab 16 mg/kg. Frequencia d'administracio setmanal: setmanes 1 a 9 (cicles 1-3). Cada 2 setmanes: setmanes 10 a 24 (cicles 4-8). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressio de la malaltia (cicles ≥ 9). Bortezomib 1,3 mg/m^2 sc, dies 1, 4, 8, 11. Dexametasona 80 mg/setmana (20 mg/setmana en pacients > 75 anys o amb IMC < 18,5). Els dies de daratumumab s'administren 20 mg de dexametasona com a premedicació de la infusió i la resta s'administra l'endemà.	Cada 21 dies
DRD en 3a línia o posteriors	Daratumumab 16 mg/kg. Freqüència d'administració setmanal: setmanes 1 a 8 (cicles 1-2). Cada 2 setmanes: setmanes 9 a 24 (cicles 3-6). Cada 4 setmanes: setmana 25 en endavant, fins a la progressió de la malaltia (cicles ≥ 7). Lenalidomida 25 mg/d oral, dies 1-21 de cada 28. Dexametasona a dosis baixes 40 mg/setmana (20 mg/setmana en pacients > 75 anys o amb IMC < 18,5). Els dies de daratumumab s'administren 20 mg de dexametasona com a premedicació de la infusió i la resta s'administra l'endemà.	Cada 28 dies
POM-DEX	Pomalidomida: 4 mg dies 1-21. Dexametasona: 40 mg dies 1, 8, 15, 22.	Cada 28 dies
RD	Lenalidomida: 25 mg/d oral, dies 1-21 de cada 28. Dexametasona a dosis baixes (40 mg/setmana o 20 mg/setmana en pacients > 75 anys o amb IMC <18,5).	Cada 28 dies

Esquemes d'ús puntual

Esquema	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
VBAD	Adriamicina: 40 mg/m²/dia IV dies dia 1 Carmustina: 30 mg/m²/dia IV dies dia 1 Vincristina: 1 mg/dia iv dies dia 1 Dexametasona: 40 mg/dia oral dies 1-4, 9-12 i 17-20	Cicles de 28 dies
VBAD/VCMP	En cas de combinar-los	
DT-PACE	Talidomida 400 mg/día oral (conisderar començar amb 100 mg/ m² i augmentar dosi segons tolerancia) Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Cisplatino 10 mg/ m² días 1-4 Ciclofosfamida 400 mg/ m² días 1-4 inf cont Etoposido 40 mg/ m² días 1-4 inf cont Adriamicina 10 mg/m² /día IV días 1-4	Cicles de 28 dies
Ciclofosfamida en monoteràpia	15 mg/kg iv dia 1 O 1.000 mg iv dia 1	Cada 21 dies
Ciclofosfamida amb prednisona	Ciclofosfamida 15 mg/kg o 1.000 mg iv dia 1 dia 1 Prednisona 100 mg dies 1-5 o dexametasona 40 mg oral dies 1-4	Cada 21 dies

Annex 3. Diagnòstic i tractament de la leucèmia de cèl·lules plasmàtiques

- La leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (LCP) és una forma estranya i agressiva de neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques definida per la presència de més del 20% o més de 2 x 10^9/l cèl·lules plasmàtiques circulants en una avaluació citològica manual de sang perifèrica.[277]

Característiques clíniques

Segons la presentació clínica de l'LCP, se'n distingeixen dues formes:

- LCP primària (pLCP) (60%): de *novo* en pacients sense evidència prèvia d'MM.
- LCP secundària (sLCP) (40%): com a transformació leucèmica d'un mieloma diagnosticat prèviament, probablement per evolució clonal de la cèl·lula plasmàtica. La mediana de temps fins a progressió d'MM a sLPC s'estima que és d'uns 20,8 mesos.

La forma de presentació de l'LCP difereix de l'MM en diversos aspectes. A la *taula* 15 es resumeixen els més rellevants.

Taula 15

Presentació clínica	LCP	MM
Home	55%	55%
Edat (anys)	61,5	69
IgG	46%	58%
IgA	13%	22%
Cadenes lleugeres		15%
No secretor	10%	4%
Altres	1%	1%
Anèmia, Hb < 10 g/dl	81%	47%
Plaquetes < 130*	63%	5%
Funció renal alterada**	22%	24%
LDH elevada***	60%	12%
Hipercalcèmia****	27%	12%
Lesions lítiques	65%	77%
ISS I	10%	27%
ISS II	23%	39%
ISS III	67%	34%
Alteracions citogenètiques		
Translocació (11; 14)	26%	21%
Translocació (4; 14)	14%	14%
Translocació (14; 16)	20%	4%
Deleció (17p)	40%	11%
Deleció total o parcial 13q	42%	48%
Amplificació 1q	32%	40%

Tractament

L'LCP presenta unes característiques particularment agressives, amb una expectativa de vida de 6 a 12 mesos malgrat els nous tractaments. Atesa la raresa del procés, hi ha pocs estudis que defineixin la millor opció terapèutica per a aquests pacients. A més, els pacients amb LCP s'exclouen dels assaigs que avaluen tractaments per a l'MM estàndard. A la *taula 2* es troben resumits els més recents (últims 5 anys).

- Aquests estudis semblen estar d'acord en la necessitat d'instaurar un tractament precoç. Sembla que altres trets comuns són les respostes ràpides amb els nous agents si les comparem amb els esquemes de quimioteràpia convencional, però amb freqüents recaigudes primerenques. El repte és aconseguir respostes duradores. En MM, el bortezomib ha mostrat capacitat de revertir (almenys parcialment) l'efecte advers de la citogenètica d'alt risc i es considera un fàrmac essencial en l'LCP.[278–280] Un estudi prospectiu fase II que testava l'eficàcia de bortezomib en combinació amb dexametasona i doxorubicina o ciclofosfamida seguit d'altes dosis de melfalan i ASCT va mostrar una taxa de resposta del 69% i una SG de 36,3.[277] Altres estudis retrospectius han confirmat aquesta dada,[4,5,7] tot i que un estudi israelià contradiu els resultats dels estudis esmentats.[281] Quant als IMID, el primer estudi prospectiu va ser dut a terme per Musto *et al.* el 2014[282] i va demostrar respostes en els pacients tractats amb lenalidomida i dexametasona. Talidomida i lenalidomida semblen augmentar la supervivència en combinació amb bortezomib comparat amb bortezomib sol o en combinació amb altres fàrmacs.[283,284] Quant al paper de l'ASCT, dos estudis prospectius fase II han demostrat que ASCT és capaç de prolongar la PFS i l'SG d'aquests pacients.[277,282, 281,285,286] El paper de l'al·lo-TPH és més controvertit, però sembla que pot augmentar la profunditat de la resposta. Futurs estudis ja en marxa (com l'EudraCT 2013-005157-75) contribuiran a aclarir aquest aspecte.

Recomanacions

Com a tractament inicial no s'ha descrit cap combinació d'inducció superior a les proposades en aquesta guia per al tractament de l'MM. Per tant, en aquests pacients s'aconsella el tractament d'inducció recomanat en aquesta guia i altes dosis de melfalan sempre que sigui possible.

Malgrat una eventual resposta, el risc de recidiva molt precoç pre i post-TPH és molt alt. Per aquest motiu, d'acord amb les recomanacions de consens i malgrat el baix grau d'evidència (grau d'evidència VB), es recomana valorar un trasplantament al·logènic d'intensitat reduïda en pacients joves (< 65 anys) i en bon estat general, amb donant disponible (de qualsevol origen) i que estiguin en resposta, si més no parcial, després de l'auto-TPH.

Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats

A partir de la data d'aplicació de la *ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple* s'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors quedessin a càrrec dels mateixos membres responsables de l'elaboració de la present ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors del procés. Valoració dels procediments diagnòstics i d'estadiatge en els pacients amb MM a través dels indicadors següents:

- **Registre de les dades següents, essencials en el moment d'iniciar el tractament:**
  - Demogràfiques: edat, sexe.
  - Diagnòstiques: mielograma o biòpsia diagnòstica.
  - Documentació histològica en el cas dels plasmocitomes.
  - Tipificació del component monoclonal.
  - Estadiatge i pronòstic: quantificació del component M en sèrum i orina; hemograma i bioquímica: albúmina, $\beta_2$microglobulina, creatinina, calci, hemoglobina; avaluació radiològica.

Estàndard: presència de les dades esmentades en ≥ 90% dels pacients.

Indicadors de resultat. Valoració dels resultats clínics en els pacients diagnosticats d'MM i tractats a l'Institut Català d'Oncologia segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi a partir d'aquests paràmetres:

- **Nombre i percentatge de pacients tractats segons les recomanacions de la ICO-ICSPraxi. Aquesta avaluació hauria de ser portada a terme per un comitè d'avaluació extern, independent dels membres responsables del tractament i seguiment d'aquests pacients, i independent així mateix dels membres implicats en l'elaboració i aprovació d'aquesta guia.**

Estàndard: ≥ 95% (excloent-ne els pacients inclosos en assaigs clínics).

- **Taxa de resposta global i taxa de resposta completa, aplicant criteris IMWG, després de:**
  - Tractament d'inducció de primera línia en pacients candidats a intensificació i auto-TPH.
  - Tractament d'inducció de primera línia en pacients no candidats a intensificació i auto-TPH.
  - Tractament de segona línia o posterior en pacients amb mieloma en recaiguda/refractari.
- **Supervivència lliure de progressió i supervivència global.**

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i de compliment i seguiment de la ICO-ICSPraxi en la qual estiguin implicats, entre altres, els encarregats d'elaborar-la. Aquesta revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la guia, identificar possibles errors tant en les directrius i recomanacions establertes a la guia com en l'aplicació en els diferents hospitals, i establir les adaptacions oportunes en cada cas. Cal revisar així mateix la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per a una possible correcció (reducció, ampliació o substitució dels indicadors).

Finalment, es considera que caldrà fer una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària. S'hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats per crear-la.

Professionals a qui va dirigida la guia

Professionals de l'ICO, hematòlegs clínics i oncòlegs radioteràpics, tant dels tres centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

Data d'edició o de l'última actualització

Primera edició: gener 2011

Segona edició: març 2016

Tercera edició:
Data revisió interna: Juny de 2020
Data revisió externa: Octubre de 2020
Data edició: Gener de 2021

Previsió sobre l'actualització de la guia

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris emprats en el moment d'elaborar-la, quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària o almenys cada tres anys.

Bibliografia

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];78(1):21–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874

2. Revlimid | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid

3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LAG, Rosenberg HM, Feigal EG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):824–42.

4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. Blood [Internet]. 2009 May 28 [cited 2020 Mar 18];113(22):5412–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179464

5. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. Blood. 2009;113(22):5418–22.

6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):859–66.

7. Kyle RA, Therneau TM, Vincent Rajkumar S, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002 Feb 21;346(8):564–9.

8. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2020 Mar 18];106(3):812–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855274

9. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance [Internet]. Vol. 6, Clinical Lymphoma and Myeloma. Cancer Information Group, LP; 2005 [cited 2020 Mar 18]. p. 102–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231848

10. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J, Aymerich M, Rozman M, Montoto S, et al. Smoldering multiple myeloma: Natural history and recognition of an evolving type. Br J Haematol [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Mar 18];123(4):631–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616966

11. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [cited 2018 Mar 16]; Available from: http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf

12. Dispenzieri A, Kyle RA. Multiple myeloma: Clinical features and indications for therapy [Internet]. Vol. 18, Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd; 2005 [cited 2020 Mar 18]. p. 553–68. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026737

13. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwel AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. Br J Haematol [Internet]. 2004 Aug [cited 2020 Mar 18];126(3):348–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15257706

14. Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, Zur Hausen A, Veelken H, Wäsch R, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: Report of the largest patient series using LC-monitoring. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Mar;135(3):477–84.

15. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care [Internet]. Vol. 28, Leukemia. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2020 Mar 18]. p. 981–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177258

16. Harousseau J-L, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2009 May [cited 2020 Mar 18];20 Suppl 4:97–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454476

17. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [Internet]. Vol. 17, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2020 Oct 26]. p. e328–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511158/

18. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders [Internet]. Vol. 20, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2019 [cited 2020 Dec 3]. p. e302–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31162104/

19. Conte L G, Figueroa M G, Lois V V, Cabrera C ME, León R Á, García L H, et al. Prognostic value of the new international staging system in multiple myeloma. Comparison with Durie-Salmon staging system. Rev Med Chil. 2008;136(1):7–12.

20. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2005 May 20 [cited 2020 Mar 18];23(15):3412–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451

21. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. CLINICAL EXPERIENCES WITH SARCOLYSIN IN NEOPLASTIC DISEASES. Ann N Y Acad Sci. 1958;68(3):1128–32.

22. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863–9.

23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Vol. 15, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2014. p. e538–48.

24. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2020 Mar 19];20(9):1467–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634

25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016 Jul 1;91(7):719–34.

26. Paiva B, Gutiérrez NC, Rosiñol L, Vídriales MB, Montalbán MÁ, Martínez-López J, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Blood [Internet]. 2012 Jan 19 [cited 2020 Oct 26];119(3):687–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128143/

27. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, Tacchetti P, Pezzi A, Pantani L, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. Clin Cancer Res [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Oct 26];21(19):4384–90. Available from: http://clincancerres.aacrjournals.org/

28. Nanni C, Zamagni E, Versari A, Chauvie S, Bianchi A, Rensi M, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe). Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Oct 26];43(3):414–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475305/

29. Kim PJ, Hicks RJ, Wirth A, Ryan G, Seymour JF, Prince HM, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary Plasmacytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2020 Mar 19];74(3):740–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038505

30. Moulopoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Mar 19];16(11):1824–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087694

31. Knobel D, Zhouhair A, Tsang RW, Poortmans P, Belkacémi Y, Bolla M, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: A multicenter Rare Cancer Network study. BMC Cancer [Internet]. 2006 May 5 [cited 2020 Mar 19];6:118. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677383

32. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: mayo clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1989 Jan [cited 2020 Mar 18];16(1):43–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912957

33. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol [Internet]. 1983 Apr [cited 2020 Mar 18];1(4):255–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499

34. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2001 May 1 [cited 2020 Mar 18];50(1):113–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316553

35. Mendenhall CM, Thar TL, Million RR. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1980 Nov [cited 2020 Mar 18];6(11):1497–501. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6780494

36. Direcció general de planificació i recerca en salut. Departament de salut. Generalitat de Catalunya. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. Marzo [Internet]. 2015;40. Available from: http://cancer.gencat.cat/web/.content/00_HOME/slider/PDO-CATALA.pdf

37. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, Mege A, Dolivet G, Toussaint B, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 gy to the target volume improves the local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2020 Mar 18];64(4):1013–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343803

38. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2005 [cited 2020 Mar 19];373–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304406

39. Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, Kelsey CR, Kirova YM, Parikh RR, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group [Internet]. Vol. 101, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2020 Mar 18]. p. 794–808. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976492

40. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2001 May 1 [cited 2020 Mar 19];50(1):113–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11316553

41. Kumar SK, Baljevic M, ξÞ, Campagnaro E, Castillo JJ, Chandler JC, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Multiple Myeloma Continue. 2020.

42. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. Intern Med J [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 18];35(4):211–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836498

43. Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Perez-Ordonez B, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck - Long-term outcome analysis of 68 cases. Head Neck [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Mar 18];30(8):1012–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18327783

44. Kilciksiz S, Celik OK, Pak Y, Demiral AN, Pehlivan M, Orhan O, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: A multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. Am J Hematol [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Mar 18];83(9):702–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543343

45. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. Vol. 137, British Journal of Haematology. 2007. p. 49–63.

46. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2020 Mar 18];73(3):789–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707826

47. Kyle RA, Child JA, Anderson K, Barlogie B, Bataille R, Bensinger W, et al. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group [Internet]. Vol. 121, British Journal of Haematology. Blackwell Publishing Ltd.; 2003 [cited 2020 Oct 26]. p. 749–57. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x

48. Hughes M, Soutar R, Lucraft H, Owen R, Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update Prepared by a working group of UKMF Guidelines Working Group [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: http://www.bcshguidelines.com

49. Chao MW, Gibbs P, Wirth A, Quong G, Guiney MJ, Liew KH. Radiotherapy in the management of solitary extramedullary plasmacytoma. Intern Med J [Internet]. 2005 Apr [cited 2020 Mar 19];35(4):211–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836498

50. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Apr 23];89(6):717–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194540

51. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A randomised phase 3 study. Lancet. 2010 Dec 18;376(9758):2075–85.

52. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2017 Feb 4 [cited 2020 May 8];389(10068):519–27. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406

53. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2017 Apr 6 [cited 2020 May 15];376(14):1311–20. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611750

54. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019 Oct 17;134(16):1337–45.

55. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):29–38.

56. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 1996 Jul 11;335(2):91–7.

57. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Phil D, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma [Internet]. Vol. 19, n engl j med. 2003 [cited 2020 Apr 27]. Available from: www.nejm.org

58. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, De La Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: A randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1589–96.

59. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide- dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2012 Jul 5;120(1):9–19.

60. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: A randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(16):1617–29.

61. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Montefusco V, Conticello C, Musto P, et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: A pooled analysis. Leukemia. 2017 Aug 1;31(8):1727–34.

62. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Oct 26];7(6):e456–68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359506/

63. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m^2 melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m2 melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. Blood. 2002 Feb 1;99(3):731–5.

64. Boccadoro M, Cavallo F, Gay FM, Di Raimondo F, Nagler A, Montefusco V, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15_suppl):8509–8509.

65. Capria S, Petrucci MT, Pulsoni A, Ribersani M, Baldacci E, De Propris MS, et al. High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: Comparison with a historical control. Acta Haematol. 2006 Jan;115(1–2):9–14.

66. Abu Zaid B, Abdul-Hai A, Grotto I, Dray L, Resnick IB, Tsirigotis PD, et al. Autologous transplant in multiple myeloma with an augmented conditioning protocol. Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2480–4.

67. Reece D, Song K, LeBlanc R, Mezzi K, Olujohungbe A, White D, et al. Efficacy and Safety of Busulfan&Based Conditioning Regimens for Multiple Myeloma. Oncologist. 2013 May;18(5):611–8.

68. Chen AI, Negrin RS, McMillan A, Shizuru JA, Johnston LJ, Lowsky R, et al. Tandem chemo-mobilization followed by high-dose melphalan and carmustine with single autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2012 Apr;47(4):516–21.

69. Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, Nooka A, Langston AA, Heffner LT, et al. A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: A dose- and schedule-finding study. Clin Cancer Res. 2010 Oct 15;16(20):5079–86.

70. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P, Solano C, Alegre A, et al. Intravenous Busulfan and Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Matched Comparison to a Melphalan-Only Approach. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan;19(1):69–74.

71. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. Leukemia. 2009;23(7):1337–41.

72. Knop S, Liebisch P, Wandt H, Kropff M, Jung W, Kroeger N, et al. Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial. J Clin Oncol [Internet]. 2009 May 20;27(15_suppl):8516. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.8516

73. Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). Haematologica. 2007 Aug;92(8):1149–50.

74. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):343–50.

75. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Vol. 22, Leukemia. Nature Publishing Group; 2008. p. 1485–93.

76. Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: A multicenter retrospective study based on donor availability. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Apr;18(4):617–26.

77. Ghosh N, Ye X, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. Allogeneic Blood or Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Nov 1;23(11):1903–9.

78. Mina R, Petrucci MT, Corradini P, Spada S, Patriarca F, Cerrato C, et al. Treatment Intensification With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance Improves Survival Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in Complete Response. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2018 Aug 1;18(8):533–40.

79. Rodriguez TE, Hari P, Stiff PJ, Smith SE, Sterrenberg D, Vesole DH. Busulfan, Melphalan, and Bortezomib versus High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. In: Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2016. p. 1391–6.

80. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1782–91.

81. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1770–81.

82. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, Franke N, Masih-Khan E, Trudel S, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Multiple Myeloma: Impact on Progression-Free and Overall Survival. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 May;18(5):773–9.

83. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, Iacobelli S, Van Biezen A, Schönland S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. 2016 Oct 1;30(10):2047–54.

84. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. N Engl J Med. 2007 Mar 15;356(11):1110–20.

85. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: Long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5055–63.

86. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Yehuda DB, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):895–905.

87. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3279–89.

88. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Jan 19;393(10168):253–64.

89. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P, Galli M, Perrone G, Petrucci MT, et al. Bortezomib (Velcade®)-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) in Preparation for Autologous Stem-Cell (SC) Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). Blood. 2007 Nov 16;110(11):73–73.

90. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2011 Nov;118(22):5752–8; quiz 5982.

91. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Leukemia. 2015 Aug 7;29(8):1721–9.

92. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519–27.

93. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2003 Dec 25;349(26):2495–502.

94. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2020 Apr 27];32(6):587–600. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.48.7934

95. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2006 Nov 15;108(10):3289–94.

96. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, Van Der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. J Clin Oncol. 2012 Aug 20;30(24):2946–55.

97. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017 Sep 1;4(9):e431–42.

98. Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. Blood. 2008 Oct 15;112(8):3115–21.

99. Lokhorst HM, Van Der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, Van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood. 2010 Feb 11;115(6):1113–20.

100. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood. 2012 Jan 5;119(1):7–15.

101. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1788–93.

102. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. Arandomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy afterASCT in patients withMMwith a quality-of-life assessment: The national cancer Institute of Canada clinicals trials group myeloma 10 trial. Blood. 2013 Feb 28;121(9):1517–23.

103. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan 1;20(1):57–73.

104. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906–17.

105. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, et al. VMP (Bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6086–93.

106. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, 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(1):29–37.

107. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/ Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. Blood [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2020 Apr 29];111(3):1101–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989313

108. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep 4;371(10):906–17.

109. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from the GIMEMA - Italian Multiple Myeloma Network. J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25(28):4459–65.

110. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: A randomised trial. Lancet Oncol [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Apr 29];11(10):934–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218

111. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, De La Guía AL, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. Blood [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2020 Apr 29];120(13):2581–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889759

112. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):132–41.

113. Mateos M V., Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2018 Feb 8 [cited 2020 Apr 29];378(6):518–28. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231133

114. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019 May 30;380(22):2104–15.

115. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2012 May 10 [cited 2020 Jun 10];366(19):1759–69. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1112704

116. Mateos M V., Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med. 2018 Feb 8;378(6):518–28.

117. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. In: Blood. Blood; 2011. p. 4691–5.

118. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142–52.

119. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):728–34.

120. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood. 2017 Dec 14;130(24):2610–8.

121. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomiblenalidomide-dexamethasone vs. Placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. Haematologica. 2017 Sep 30;102(10):1767–75.

122. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1621–34.

123. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2020 Mar 18];375(14):1319–31. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607751

124. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811–22.

125. Paludo J, Mikhael JR, Laplant BR, Halvorson AE, Kumar S, Gertz MA, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed lenalidomide-refractory multiple myeloma. Blood. 2017 Sep 7;130(10):1198–204.

126. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: A multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct 1;15(11):1195–206.

127. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. Blood. 2016 Feb 11;127(6):713–21.

128. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Oct 1;18(10):1327–37.

129. Dimopoulos M, Siegel D, White DJ, Boccia R, Iskander KS, Yang Z, et al. Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: A subgroup analysis of ENDEAVOR. Blood. 2019 Jan 10;133(2):147–55.

130. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Vol. 58, Leukemia and Lymphoma. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2501–4.

131. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1055–66.

132. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551–60.

133. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2020 Mar 20];128(1):34–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216216

134. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2020 Mar 20];375(14):1319–31. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607751

135. Weisel KC, Scheid C, Zago M, Besemer B, Mai EK, Haenel M, et al. Addition of cyclophosphamide on insufficient response to pomalidomide and dexamethasone: results of the phase II PERSPECTIVE Multiple Myeloma trial. Vol. 9, Blood Cancer Journal. Nature Publishing Group; 2019.

136. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). Leukemia. 2017 Jan 1;31(1):107–14.

137. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. Haematologica. 2007 Apr;92(4):546–9.

138. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, Rosiñol L, Sureda A, De La Rubia J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: Sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. J Clin Oncol. 2008 Dec 10;26(35):5775–82.

139. Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, Ribera JM, Díaz-Mediavilla J, García-Laraña J, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: Long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3755–9.

140. Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, García-Sanz R, Fernández-Redondo E, Ayala R, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: The prognostic impact of achieving molecular response. Br J Haematol. 2008 Sep;142(5):766–74.

141. Lee C-K, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2020 Mar 18];21(14):2732–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952

142. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Leukemia. 2015 Aug;29(8):1721–9.

143. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol [Internet]. 2018 Mar 10 [cited 2020 Apr 28];36(8):728–34. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.76.5032

144. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2020 Jun 10];375(8):754–66. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038

145. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018 Nov 30;103(12):2079–87.

146. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2016 Nov 1;3(11):e506–15.

147. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun 1;20(6):781–94.

148. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. Vol. 58, Leukemia and Lymphoma. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2501–4.

149. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol. 2020 Jun 1;7(6):e447–55.

150. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul 28;128(4):497–503.

151. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2020 Mar 19];379(19):1811–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403938

152. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096–107.

153. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. J Clin Oncol [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2020 Mar 18];23(34):8580–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314620

154. Featherstone C, Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimating the optimal utilization rates of radiotherapy for hematologic malignancies from a review of the evidence: Part II - Leukemia and myeloma. Cancer [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2020 Mar 18];103(2):393–401. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20755

155. Mill WB, Griffith R. The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. Cancer [Internet]. 1980 Feb 15 [cited 2020 Mar 20];45(4):647–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6153562

156. Leigh BR, Kurtts TA, Mack CF, Matzner MB, Shimm DS. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1993 Apr 2 [cited 2020 Mar 20];25(5):801–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683017

157. Mose S, Pfitzner D, Rahn A, Nierhoff C, Schiemann M, Böttcher HD. Wertigkeit der radiotherapie in der behandlung des multiplen myeloms. Strahlentherapie und Onkol. 2000;176(11):506–12.

158. Rudzianskiene M, Rudzianskas V, Dambrauskiene R, Gerbutavicius R. The Role of Radiology and Radiotherapy for Multiple Myeloma. In: Update on Multiple Myeloma. IntechOpen; 2019.

159. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. J Clin Oncol [Internet]. 2013 Jun 20 [cited 2020 Mar 18];31(18):2347–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690408

160. Stölting T, Knauerhase H, Klautke G, Kundt G, Fietkau R. Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. Strahlentherapie und Onkol [Internet]. 2008 Sep [cited 2020 Mar 18];184(9):465–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016025

161. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol [Internet]. 1998 Feb [cited 2020 Mar 18];16(2):593–602. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469347

162. Rades D, Hoskin PJ, Karstens JH, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJA, et al. Radiotherapy of metastatic spinal cord compression in very elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];67(1):256–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189074

163. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJA, Basic H, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2020 Mar 18];24(21):3388–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849752

164. Rades D, Veninga T, Stalpers LJA, Basic H, Hoskin PJ, Karstens JH, et al. Improved Posttreatment Functional Outcome is Associated with Better Survival in Patients Irradiated for Metastatic Spinal Cord Compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Apr 1;67(5):1506–9.

165. Rades D, Lange M, Veninga T, Rudat V, Bajrovic A, Stalpers LJA, et al. Preliminary Results of Spinal Cord Compression Recurrence Evaluation (Score-1) Study Comparing Short-Course Versus Long-Course Radiotherapy for Local Control of Malignant Epidural Spinal Cord Compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Mar 18];73(1):228–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539406

166. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med [Internet]. 1998 Sep 28 [cited 2020 Apr 23];158(17):1889–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759684

167. Torra R, Blade J, Cases A, López‐Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long‐term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. Br J Haematol. 1995;91(4):854–9.

168. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis | Nefrología [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: https://www.revistanefrologia.com/es-supervivencia-pacientes-con-mieloma-tratados-articulo-X0211699503015826

169. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial.[see comment] [summary for patients in Ann Intern Med. 2005 Dec 6;143(11):I20; PMID: 16330784]. Ann Intern Med. 2005;143(11):777–84.

170. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. In: Seminars in Oncology. 2002. p. 12–8.

171. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology [Internet]. Vol. 16, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 1998 [cited 2020 Apr 24]. p. 3890–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850035

172. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. Vol. 352, The New England journal of medicine. 2005. p. 373–9.

173. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, et al. Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). Haematologica [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Mar 18];89(6):717–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194540

174. MacLennan ICM, Falconer Smith JF, Crockson RA. Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial. Br Med J [Internet]. 1984 May 12 [cited 2020 Apr 23];288(6428):1411–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6326927

175. Weiss JH, Williams RH, Galla JH, Gottschall JL, Rees ED, Bhathena D, et al. Pathophysiology of acute Bence-Jones protein nephrotoxicity in the rat. Kidney Int. 1981;20(2):198–210.

176. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):558–67.

177. Bryan CW MK. Effect of sustained diuresis on the renal lesions of mice with Bence Jones protein-producing tumors. - PubMed - NCBI. J Lab Clin Med [Internet]. 1974 [cited 2020 Apr 24];409–16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4812314

178. Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia [Internet]. Vol. 9, Arthritis Research and Therapy. BioMed Central; 2007 [cited 2020 Apr 23]. p. S4. Available from: http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2168

179. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Nov 25];22(6):1129–36. Available from: /pmc/articles/PMC3103732/?report=abstract

180. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: In vitro and in vivo studies. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Apr 24];18(3):886–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229909

181. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Nov 25];27(10):3823–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22273664/

182. Torra R, Blade J, Cases A, López&Pedret J, Montserrat E, Rozman C, et al. Patients with multiple myeloma requiring long&term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. Br J Haematol [Internet]. 1995 Dec [cited 2020 Apr 23];91(4):854–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547129

183. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. [Internet]. Vol. 352, The New England journal of medicine. Massachusetts Medical Society ; 2005 [cited 2020 Apr 24]. p. 373–9. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp042806

184. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Apr 24];78(1):21–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874

185. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. Vol. 16, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 1998. p. 3890–9.

186. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. [Internet]. Vol. 352, The New England journal of medicine. 2005 [cited 2020 Apr 23]. p. 373–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673803

187. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Leukemia [Internet]. 2007 Jan [cited 2020 Apr 24];21(1):151–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096017

188. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens [Internet]. Vol. 114, Blood. 2009 [cited 2020 Apr 24]. p. 1729–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323

189. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. Arch Intern Med [Internet]. 1990 Apr [cited 2020 Apr 24];150(4):863–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183734

190. Abdul-Rahman IS. Renal disease in hematological malignancies. Vol. 13, Hong Kong Journal of Nephrology. No longer published by Elsevier; 2011. p. 5–18.

191. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):1989–99.

192. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Aug 1;12(8):743–52.

193. Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2009 Aug [cited 2020 Apr 24];20(8):1303–17. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465418

194. Tassone P, Forciniti S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. Leukemia. 2000 Apr 28;14(5):841–4.

195. Kuroda J, Kimura S, Segawa H, Sato K, Matsumoto S, Nogawa M, et al. p53-independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. Cancer Sci. 2004 Feb;95(2):186–92.

196. Corso A, Ferretti E, Lazzarino M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. Vol. 10, Hematology. 2005. p. 215–24.

197. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RGG, Croucher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: A novel anti-tumour activity. Br J Haematol. 1997;98(3):665–72.

198. Baulch-Brown C, Molloy TJ, Yeh SL, Ma D, Spencer A. Inhibitors of the mevalonate pathway as potential therapeutic agents in multiple myeloma. Leuk Res [Internet]. 2007 Mar 22 [cited 2020 Apr 27];31(3):341–52. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212606002682

199. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar M V., Kumar S, et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. Vol. 37, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2019. p. 1228–63.

200. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):812–8.

201. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, et al. American society of clinical oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. Vol. 25, Journal of Clinical Oncology. 2007. p. 2464–72.

202. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Oncol Pract. 2006 Jan;2(1):7–14.

203. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica. 2006 Jul;91(7):968–71.

204. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003 Oct 15;98(8):1735–44.

205. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Wonderling D, Normand C, et al. A systematic review of the role bisphosphonates in metastatic disease. Vol. 8, Health Technology Assessment. NIHR Journals Library; 2004.

206. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bodenizza C, Cascavilla N, Melillo L, et al. Pamidronate Reduces Skeletal Events but does not Improve Progression-free Survival in Early-stage Untreated Myeloma: Results of a Randomized Trial. Leuk Lymphoma. 2003 Jan;44(9):1545–8.

207. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. J Clin Oncol. 2006 Feb 20;24(6):945–52.

208. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. Vol. 72, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. W.B. Saunders; 2014. p. 1938–56.

209. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Mar 1;19(3):370–81.

210. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. Clin Infect Dis. 2009 Oct 15;49(8):1211–25.

211. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. Ann Intern Med. 1982;96(1):47–50.

212. Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma. Am J Med. 1981;71(6):935–40.

213. Cesana C, Nosari A, Klersy C, Miqueleiz S, Rossi V, Ferrando P, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. Haematologica. 2003 Jan 1;88(9):1022–8.

214. Bladé J, Rosiñol L. Complications of Multiple Myeloma. Vol. 21, Hematology/Oncology Clinics of North America. 2007. p. 1231–46.

215. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. Am J Med. 1996;100(6):624–8.

216. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Vol. 142, Annals of Internal Medicine. 2005. p. 979–95.

217. Offidani M, Bringhen S, Corvatta L, Falco P, Marconi M, Avonto I, et al. Thalidomide-dexamethasone plus pegylated liposomal doxorubicin vs. thalidomide-dexamethasone: A case-matched study in advanced multiple myeloma. Eur J Haematol. 2007 Apr;78(4):297–302.

218. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015 Oct 2;100(10):1254–66.

219. Drayson MT, Bowcock S, Planche T, Iqbal G, Pratt G, Yong K, et al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Dec 1;20(12):1760–72.

220. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.

221. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Pregno P, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. Blood. 2007 Apr 1;109(7):2767–72.

222. Palumbo A, Gay F, Bringhen S, Falcone A, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Mar 18];19(6):1160–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326520

223. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study. Blood. 2006 Oct 1;108(7):2165–72.

224. Fukushima T, Sato T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, et al. Daily 500 mg valacyclovir is effective for prevention of varicella zoster virus reactivation in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. Anticancer Res. 2012 Dec 1;32(12):5437–40.

225. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer [Internet]. 2000 Apr [cited 2019 May 17];82(7):1261–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755398

226. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: A randomised study. Br J Haematol. 2005 Jul;130(1):96–8.

227. Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. Vol. 104, Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2019. p. 435–43.

228. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, María Sánchez-Tapias J, Suárez E, et al. Gastroenterología y Hepatología Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012) Consensus document of the spanish association for the study of the liver on the treatment of Hepatitis B infection (2012). Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 27];35(7):512–28. Available from: www.elsevier.es/gastroenterologiaARTÍCULOESPECIAL

229. Daratumumab (®Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/daratumumab-darzalex-riesgo-de-reactivacion-del-virus-de-la-hepatitis-b/?lang=ca

230. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Ann Oncol [Internet]. 2004 [cited 2020 Apr 27];15(10):1490–4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367409

231. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. Cancer. 2004 Aug 1;101(3):558–66.

232. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, 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 Mar 11;367(9513):825–31.

233. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, et al. First-line therapy with thalidomide and dexamethasone in preparation for autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Haematologica. 2004 Jan 1;89(7):826–31.

234. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. Haematologica. 2001;86(4):399–403.

235. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the eastern cooperative oncology group. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):431–6.

236. MYELOMA RM, Dimopoulous1 M, Weber2 D, Chen3 C, Spencer4 A, R., et al. EVALUATING ORAL LENALIDOMIDE (REVLIMID-) AND DEXAMETHASONE VERSUS PLACEBO AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA [Internet]. Haematologica 2005. Jesus; [cited 2020 Apr 30]. Available from: www.wame.org/pubethicre-

237. Rajkumar SV, Blood E. Lenalidomide and venous thrombosis in multiple myeloma. Vol. 354, The New England journal of medicine. United States; 2006. p. 2079–80.

238. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, Van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2006 Mar 9;354(10):1021–30.

239. Menon SP, Rajkumar SV, Lacy M, Falco P, Palumbo A. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. Cancer. 2008 Apr 1;112(7):1522–8.

240. M. Z, B. B, E. A, F. S, P. E, J. J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: Effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. Br J Haematol [Internet]. 2004 [cited 2020 Apr 27];126(5):715–21. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L39221309

241. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. Haematologica. 2007 Apr;92(4):546–9.

242. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, Srkalovic G, McGowan B, Yiannaki E, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complication of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myloma. Mayo Clin Proc. 2005;80(12):1568–74.

243. Palumbo A, Rus C, Zeldis JB, Rodeghiero F, Boccadoro M. Enoxaparin or aspirin for the prevention of recurrent thromboembolism in newly diagnosed myeloma patients treated with melphalan and prednisone plus thalidomide or lenalidomide [7]. Vol. 4, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006. p. 1842–5.

244. Klein U, Kosely F, Hillengaß J, Hundemer M, Schmitt S, Neben K, et al. Effective prophylaxis of thromboembolic complications with low molecular weight heparin in relapsed multiple myeloma patients treated with lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2009;88(1):67–71.

245. Ikhlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. Vol. 81, American Journal of Hematology. 2006. p. 420–2.

246. Palumbo A, Rajkumar S V., Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414–23.

247. Kyle RA. Monoclonal proteins in neuropathy. Vol. 10, Neurologic Clinics. Elsevier; 1992. p. 713–34.

248. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. Eur J Cancer. 2008 Jul;44(11):1507–15.

249. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. Vol. 112, Blood. 2008. p. 1593–9.

250. Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. J Clin Oncol [Internet]. 2006 Sep 20 [cited 2020 May 5];24(27):4507–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940275

251. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: A clinical and neurophysiologic study. Vol. 62, Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2291–3.

252. El-Cheikh J, Stoppa AM, Bouabdallah R, De Lavallade H, Coso D, De Collela JMS, et al. Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma. 2008 Jun 1;8(3):146–52.

253. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: A single-center experience and review of the literature. Cancer. 2007 Sep 1;110(5):1042–9.

254. Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. Curr Neuropharmacol. 2008 Mar;6(1):79–96.

255. Walsh JC. The Neuropathy of Multiple Myeloma: An Electrophysiological and Histological Study. Arch Neurol [Internet]. 1971 Nov 1;25(5):404–14. Available from: https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490050038003

256. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. Clin Drug Investig. 2009;29(6):393–408.

257. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: Interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. Clin Drug Investig. 2009;29(4):231–41.

258. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Nov 23];154(1):76–103. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21517805/

259. Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, Sarrà-Escarré J, Clapés-Puig V, Trelis-Navarro J, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? J Pain Symptom Manage [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Nov 20];54(5):692–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807703/

260. Moreno-Alonso D, Porta-Sales J, Monforte-Royo C, Trelis-Navarro J, Sureda-Balarí A, Fernández De Sevilla-Ribosa A. Palliative care in patients with haematological neoplasms: An integrative systematic review [Internet]. Vol. 32, Palliative Medicine. SAGE Publications Ltd; 2018 [cited 2020 Nov 20]. p. 79–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29130387/

261. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple [Internet]. Vol. 129, Medicina Clinica. Ediciones Doyma, S.L.; 2007 [cited 2020 Nov 20]. p. 104–15. Available from: http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-mieloma-multiple-13107365

262. Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. J Peripher Nerv Syst [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Nov 23];15(1):17–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433602/

263. ICOPraxI PEr aL TraCTaMENT MÈDIC I aMB IrraDIaCIÓ DEL DOLOr ONCOLÒGIC [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: www.aatrm.net

264. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? [Internet]. Vol. 12, Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc.; 2017 [cited 2020 Nov 20]. p. 300–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639084/

265. LeBlanc TW, El-Jawahri A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? [Internet]. Vol. 2015, Hematology. Bulgarian Medical Society of Hematology; 2015 [cited 2020 Nov 20]. p. 471–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637760/

266. Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A. Elderly patients with multiple myeloma: Towards a frailty approach? [Internet]. Vol. 29, Current Opinion in Oncology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2020 Dec 3]. p. 315–21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763310/

267. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. Oncologist [Internet]. 2000 Jun [cited 2020 Dec 3];5(3):224–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10884501/

268. Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, Wedding U, Spät-Schwalbe E, Goede V, et al. Structured assessment of frailty in multiple myeloma as a paradigm of individualized treatment algorithms in cancer patients at advanced age. Haematologica [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Dec 3];105(5):1183–8. Available from: www.haematologica.org/content/105/5/1183

269. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations [Internet]. Vol. 26, Annals of Oncology. Oxford University Press; 2015 [cited 2020 Dec 3]. p. 288–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936581/

270. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jun 26];49(12):1691–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005

271. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One [Internet]. 2014 Dec 11 [cited 2020 Dec 3];9(12):e115060. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503576/

272. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies [Internet]. Vol. 131, Blood. American Society of Hematology; 2018 [cited 2020 Dec 3]. p. 515–24. Available from: http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/5/515/1465825/blood746420.pdf

273. Engelhardt M, Dold SM, Ihorst G, Zober A, Möller M, Reinhardt H, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: Validation of the international Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. Haematologica [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2020 Dec 3];101(9):1110–9. Available from: www.haematologica.org/content/101/9/1110

274. Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, et al. A concise revised myeloma comorbidity index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. Haematologica [Internet]. 2017 Apr 30 [cited 2020 Dec 3];102(5):910–21. Available from: www.haematologica.org/content/102/5/910

275. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Dec 3];106(8):2912–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994282/

276. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. J Geriatr Oncol [Internet]. 2015;6(5):353–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2015.03.003

277. Royer B, Minvielle S, Diouf M, Roussel M, Karlin L, Hulin C, et al. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A prospective phase ii study of the intergroupe francophone du myélome. J Clin Oncol. 2016 Jun 20;34(18):2125–32.

278. LeBlanc R, Ahmad I, Terra R, Landais S, Sebag M, Lemieux-Blanchard E, et al. Bortezomib Consolidation after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation Leads to a High Incidence of Immunophenotypic Complete Response in Young and/or High-Risk Multiple Myeloma Patients. Blood. 2016 Dec 2;128(22):2306–2306.

279. An G, Acharya C, Deng S, Yi S, Xu Y, Qin X, et al. Cytogenetic and clinical marks for defining high-risk myeloma in the context of bortezomib treatment. Exp Hematol. 2015 Mar 1;43(3):168-176.e2.

280. Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, Langston A, Heffner LT, Gleason C, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. Leukemia. 2014 Nov 13;28(3):690–3.

281. Ganzel C, Rouvio O, Avivi I, Magen H, Jarchowsky O, Herzog K, et al. Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma – a multicenter retrospective analysis of outcome. Leuk Res. 2018 May 1;68:9–14.

282. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, Cascavilla N, Di Raimondo F, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. Vol. 28, Leukemia. Leukemia; 2014. p. 222–5.

283. Jung SH, Lee JJ, Kim K, Suh C, Yoon DH, Min CK, et al. The role of frontline autologous stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: A retrospective multicenter study (KMM160). Oncotarget. 2017;8(45):79517–26.

284. Iriuchishima H, Ozaki S, Konishi J, Matsumoto M, Murayama K, Nakamura F, et al. Primary Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Agents: A Multicenter Study of the Japanese Society of Myeloma. Acta Haematol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 May 29];135(2):113–21. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/439424

285. Jurczyszyn A, Radocha J, Davila J, Fiala MA, Gozzetti A, Grząko N, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. Br J Haematol. 2018 Mar 1;180(6):831–9.

286. Katodritou E, Terpos E, Delimpasi S, Kotsopoulou M, Michalis E, Vadikolia C, et al. Real-world data on prognosis and outcome of primary plasma cell leukemia in the era of novel agents: A multicenter national study by the Greek Myeloma Study Group. Blood Cancer J. 2018 Mar 1;8(3).